

**ÉVITER LES
EFFETS INDÉSIRABLES
PAR INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES**

**COMPRENDRE
ET DÉCIDER**

LE GUIDE

2016



Volume

**DIABÉTOLOGIE
ENDOCRINOLOGIE**

 *Prescrire*

4 Diabétologie - endocrinologie

4-1 Patients diabétiques

4-1-1 Des médicaments modifient la glycémie

- 4-1-1-1 Des médicaments causent des hypoglycémies
- 4-1-1-2 Des médicaments augmentent la glycémie
- 4-1-1-3 Des médicaments causent des hypoglycémies ou des hyperglycémies
- 4-1-1-4 Des médicaments aggravent les conséquences d'une hypoglycémie

4-1-2 Patients sous insuline

- 4-1-2-1 Éléments du métabolisme des insulines
- 4-1-2-2 Profil d'effets indésirables des insulines
- 4-1-2-3 Pas d'interaction pharmacocinétique
- 4-1-2-4 Addition d'effets hypoglycémiant
- 4-1-2-5 Addition de risques de prise de poids

4-1-3 Patients sous metformine

- 4-1-3-1 Éléments du métabolisme de la metformine
- 4-1-3-2 Profil d'effets indésirables de la metformine
- 4-1-3-3 Médicaments qui induisent une insuffisance rénale : acidoses lactiques
- 4-1-3-4 Médicaments qui exposent à une hypovitaminose B12
- 4-1-3-5 Inhibiteurs des transporteurs de cations (OCT) : surdose de metformine
- 4-1-3-6 Et aussi

4-1-4 Patients sous sulfamide hypoglycémiant

- 4-1-4-1 Éléments du métabolisme des sulfamides hypoglycémiant
- 4-1-4-2 Profil d'effets indésirables des sulfamides hypoglycémiant
- 4-1-4-3 Des médicaments augmentent l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiant
- 4-1-4-4 Sulfamides hypoglycémiant : sensibles à la rifampicine et autres inducteurs enzymatiques
- 4-1-4-5 Addition de risques de prise de poids
- 4-1-4-6 Et aussi

4-1-5 Patients sous acarbose ou miglitol

- 4-1-5-1 Éléments du métabolisme de l'acarbose et du miglitol
- 4-1-5-2 Profil d'effets indésirables de l'acarbose et du miglitol
- 4-1-5-3 Quelques interactions d'ordre pharmacocinétique
- 4-1-5-4 Addition de risques de constipation et d'iléus

4-1-6 Patients sous exénatide, liraglutide ou lixisénatide

- 4-1-6-1 Éléments du métabolisme de l'exénatide, du liraglutide et du lixisénatide
- 4-1-6-2 Profil d'effets indésirables de l'exénatide, du liraglutide et du lixisénatide
- 4-1-6-3 Addition d'effets hypoglycémiant
- 4-1-6-4 Diminution de l'absorption digestive de nombreux médicaments
- 4-1-6-5 Médicaments néphrotoxiques : accumulation d'exénatide et de lixisénatide et addition de risques d'insuffisance rénale
- 4-1-6-6 Addition de risques de reflux gastro-œsophagien
- 4-1-6-7 Addition de risques de pancréatite

4-1-7 Patients sous glitazone

- 4-1-7-1 Éléments du métabolisme des glitazones
- 4-1-7-2 Profil d'effets indésirables des glitazones
- 4-1-7-3 Addition de risques d'œdèmes par rétention de sodium et d'eau
- 4-1-7-4 Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C8
- 4-1-7-5 Et aussi

4-1-8 Patients sous répaglinide

- 4-1-8-1 Éléments du métabolisme du répaglinide
- 4-1-8-2 Profil d'effets indésirables du répaglinide
- 4-1-8-3 Des médicaments augmentent l'effet hypoglycémiant du répaglinide
- 4-1-8-4 Inducteurs enzymatiques : effets du répaglinide diminués

**4-1-9 Patients sous sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine ou alogliptine**

- 4-1-9-1 Éléments du métabolisme de la sitagliptine, de la vildagliptine, de la saxagliptine, de la linagliptine et de l'alogliptine
- 4-1-9-2 Profil d'effets indésirables de la sitagliptine, de la vildagliptine, de la saxagliptine, de la linagliptine et de l'alogliptine
- 4-1-9-3 Médicaments néphrotoxiques : accumulation de sitagliptine, de saxagliptine et d'alogliptine
- 4-1-9-4 Compétition pour l'excrétion tubulaire rénale de la sitagliptine
- 4-1-9-5 Addition d'effets dépresseurs de la conduction cardiaque avec la vildagliptine
- 4-1-9-6 Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 : accumulation de saxagliptine et de linagliptine
- 4-1-9-7 Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A5 : effets de la saxagliptine augmentés
- 4-1-9-8 Inhibiteurs de la glycoprotéine P : accumulation de sitagliptine, de saxagliptine et de linagliptine
- 4-1-9-9 Inducteurs enzymatiques : effets de la saxagliptine et de la linagliptine diminués
- 4-1-9-10 Addition de risques de pancréatite

**4-1-10 Patients sous dapagliflozine ou canagliflozine**

- 4-1-10-1 Éléments du métabolisme de la dapagliflozine et de la canagliflozine
- 4-1-10-2 Profil d'effets indésirables de la dapagliflozine et de la canagliflozine
- 4-1-10-3 Médicaments néphrotoxiques : accumulation de dapagliflozine et de canagliflozine
- 4-1-10-4 Inhibiteurs des UDP-glucuronyl-transférases : effets de la dapagliflozine et de la canagliflozine augmentés
- 4-1-10-5 Digoxine et autres substrats de la glycoprotéine P : effets augmentés par la canagliflozine
- 4-1-10-6 Addition de risques de déplétion volémique et de déshydratation
- 4-1-10-7 Addition de risques d'hypotension artérielle
- 4-1-10-8 Addition de risques d'infection urinaire

4-1-11 Associations d'hypoglycémiant**4-1-12 Utilisation du glucagon**

4-1 ■ Patients diabétiques

Les patients diabétiques de type 1 ont une sécrétion endogène d'insuline inexistante ou très réduite. La base du traitement est un apport quotidien d'insuline. Le plus souvent, leur maladie a débuté dans l'enfance ou au début de l'âge adulte. Après avoir pris l'habitude d'adapter les doses d'insuline selon une surveillance régulière et adaptée de la glycémie, ils sont relativement peu exposés à des conséquences d'interactions médicamenteuses.

Les patients diabétiques de type 2 ont en général débuté leur maladie plus tard. Initialement, la sécrétion d'insuline est souvent normale ou élevée, mais insuffisante pour compenser une certaine résistance à l'insuline. Un excès de poids est fréquent.

Le traitement du diabète de type 2 a pour but principal d'éviter ou de retarder les complications cardiovasculaires, oculaires, rénales ou neurologiques du diabète. Un contrôle glycémique visant un taux d'HbA1c autour de 7 % semble le plus souvent optimal pour prévenir les complications du diabète. Chez les patients diabétiques âgés et fragiles, il semble raisonnable de choisir une valeur cible d'HbA1c plus élevée, entre 7,5 % et 8,5 %, voire entre 8 % et 9 % pour limiter les effets indésirables des traitements, notamment les hypoglycémies. Dans certains cas, renoncer à un contrôle strict du taux d'HbA1c est une option à discuter, notamment en cas d'espérance de vie courte.

Le traitement repose sur des mesures diététiques et sur l'activité physique, ainsi que sur une prise en charge des autres facteurs de risques cardiovasculaires, éventuellement associées à l'utilisation d'hypoglycémisants oraux, voire d'insuline.

L'hypoglycémiant oral de choix est la *metformine*, car sa balance bénéfices-risques est favorable chez la plupart des patients, avec des effets indésirables maîtrisables. Mais certains ne la supportent pas.

Quand la *metformine* n'est pas supportable ou ne suffit pas, une option

est d'abaisser l'HbA1c avec un sulfamide hypoglycémiant : *glibendamide* ou un autre sulfamide hypoglycémiant à durée d'action du même ordre de grandeur, tel que *gliclazide*, *glimépiride* et *glipizide* (à libération non modifiée), sans qu'il soit prouvé que leur balance bénéfices-risques soit plus favorable que celle du *glibendamide*. La *metformine* et le *glibendamide* sont les seuls médicaments hypoglycémisants pour lesquels une certaine efficacité clinique en prévention de certaines complications cliniques du diabète a été montrée par une évaluation clinique randomisée comparative.

Quand une baisse plus importante de l'HbA1c est souhaitée, recourir à une insuline est une option éventuellement en ajout à la *metformine*.

Quand la prise de poids sous insuline ou les hypoglycémies constituent un problème important, rajouter l'*exénatide* ou le *liraglutide* à la *metformine* est une alternative, de balance bénéfices-risques incertaine.

Il semble que l'association *metformine* + sulfamide hypoglycémiant augmente la mortalité.

D'autres médicaments de diverses familles ont été commercialisés dans le diabète de type 2, sans preuve d'efficacité en prévention des complications du diabète, alors qu'ils exposent à des effets indésirables graves.

Le *benfluorex* a été commercialisé pendant plus de 30 ans sans que l'on sache à quoi sert ce médicament administré aux patients diabétiques. Il a finalement été retiré du marché en 2010 du fait de valvulopathies similaires à celles provoquées par les anorexigènes amphétaminiques auxquels il est apparenté.

De nombreux patients diabétiques de type 2 sont âgés, polymédicamentés, du fait de maladies associées. Leur fonction rénale est parfois altérée. La surveillance de la glycémie n'est en général pas aussi rapprochée que dans le diabète de type 1, et les fluctuations de la glycémie ne sont pas mises en évidence rapidement en cas d'interaction médicamenteuse ; elles peuvent avoir de ce fait des conséquences cliniques graves.

4-1-1

Des médicaments modifient la glycémie

Des interactions sont liées à une influence de certains médicaments sur la glycémie plutôt que sur les médicaments hypoglycémisants eux-mêmes.

Certains médicaments peuvent masquer les signes d'hypoglycémie.

4-1-1-1

Des médicaments causent des hypoglycémies

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline. Elle peut aussi être causée par un médicament augmentant la sécrétion d'insuline : sulfamides hypoglycémisants et *répaglinide*. Elle est exceptionnelle avec la *metformine*, avec un inhibiteur de l'alpha-glucosidase, avec une glitazone ou avec une gliptine, tant que ni l'insuline ni un médicament augmentant la sécrétion d'insuline ne leur est associé.

Les conséquences d'une hypoglycémie chez un patient prévenu du risque et informé de la conduite à tenir sont généralement bénignes. Ce n'est pas le cas chez des patients non habitués à gérer l'hypoglycémie ou qui en perçoivent mal les premiers symptômes.

De nombreux médicaments augmentent la fréquence et l'intensité des hypoglycémies sous traitement du diabète, et certains causent des hypoglycémies même chez des patients sans trouble connu du contrôle glycémique.



Mesure à prendre. Mieux vaut éviter de déséquilibrer un traitement du diabète satisfaisant en introduisant un médicament exposant à des hypoglycémies.

Si le médicament ajouté doit être pris au long cours, adapter les doses de l'hypoglycémiant permet en général d'atteindre un nouvel équilibre.

Si le médicament que l'on envisage d'ajouter doit être pris pour une courte durée (par exemple pour une semaine), mieux vaut préférer un médicament voisin ayant peu ou pas d'effet sur la glycémie.

Si un médicament qui diminue la glycémie est néanmoins introduit, les conséquences d'une modification de la glycémie sont généralement maîtrisables si le risque d'interaction a été anticipé par une surveillance glycémique rapprochée. Le patient doit être informé, et éventuellement son entourage, de façon à ce qu'une surveillance glycémique adéquate guide l'adaptation de la posologie de l'hypoglycémiant pendant l'association, et à l'arrêt du médicament ajouté.

Sinon, notamment chez les patients traités par hypoglycémiant oral peu familiers des symptômes de l'hypoglycémie, il est prudent de diminuer la dose de l'hypogly-

cémiant oral pendant la période de risque d'interactions, ou, le plus souvent, de choisir un médicament ajouté ayant un moindre risque d'interactions.

En cas d'hypoglycémie importante mais avec conscience conservée, le premier traitement est un apport oral de sucre sous forme de saccharose : 10 g à 15 g suffisent habituellement chez un adulte. Cependant, chez un patient traité par un inhibiteur de l'alphaglucosidase (*acarbose*, *miglitol*), le glucose est préférable pour cet apport, car ces hypoglycémiant inhibent l'hydrolyse des disaccharides.

● **Aspirine à forte dose : effet hypoglycémiant.** L'*aspirine* à forte dose (comme d'autres salicylés) peut faire baisser la glycémie. Mais il est improbable que des doses habituelles, antalgiques ou antiagrégantes, causent une hypoglycémie chez des diabétiques traités.

● **Alcool : effet hypoglycémiant.** L'alcool a un effet hypoglycémiant. En grande quantité absorbée vite (intoxication aiguë), il peut causer une hypoglycémie. En quantité modérée, il expose à des hypoglycémies sous *insuline* ou hypoglycémiant oral. Cet effet est parfois retardé et l'hypoglycémie survient parfois plusieurs heures après l'ingestion de l'alcool. L'alcool peut, en outre, masquer les signes d'hypoglycémie et inhiber les réactions de compensation ; ce qui facilite la survenue d'un coma hypoglycémique. Cependant, certaines boissons alcooliques ont une teneur en glucides notable.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients diabétiques que l'alcool peut masquer les signes d'hypoglycémie, et que le malaise hypoglycémique peut être soudain, et dangereux. En général, la prise modérée de boisson alcoolique, accompagnée d'aliments contenant des glucides, est sans danger notable.

● **Antiarythmiques (cibenzoline, disopyramide, hydroquinidine, quinidine) : hypoglycémies.** Les facteurs de risque d'hypoglycémie liée à la *cibenzoline* ou au *disopyramide* sont l'âge, l'insuffisance rénale et la dose élevée d'antiarythmique ; auxquels s'ajoute l'insuffisance hépatique pour le *disopyramide*. La *quinidine* est un isomère de la *quinine* (lire plus loin dans cette section).

+ Lire le chapitre 2-4 "Patients ayant un trouble du rythme cardiaque"



Mesure à prendre. Les antiarythmiques tels que la *cibenzoline*, le *disopyramide*, l'*hydroquinidine* et la *quinidine* ont peu d'indications justifiées. Mieux vaut ne pas les associer avec un hypoglycémiant oral, étant donné le risque d'hypoglycémie.

● **Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine et**

IMAO non sélectifs : hypoglycémies. Une augmentation de l'effet des hypoglycémiant avec des hypoglycémies ont été observées chez des patients diabétiques traités par un antidépresseur inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine (*fluoxétine*, *fluvoxamine*, *sertraline*, etc.) et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif (*iproniazide*). Ce risque ne semble pas rapporté avec le *moclobémide*, un IMAO sélectif A.

● **Dextropropoxyphène, tramadol : hypoglycémies.** Des hypoglycémies ont été observées chez des patients âgés, chez des insuffisants rénaux ainsi que chez des toxicomanes ingérant des doses élevées de *dextropropoxyphène*. Des hypoglycémies ont aussi été rapportées sous *tramadol*.



Mesure à prendre. En cas de besoin d'un antalgique de palier 2, chez les patients diabétiques, mieux vaut préférer la *codéine*.

+ Lire la section 5-1-4 "Patients sous opioïde"

● **Fibrates : hypoglycémies.** Des hypoglycémies ont été rapportées lors de l'ajout d'un fibrate à un hypoglycémiant. Des hypoglycémies aux conséquences cliniques particulièrement graves ont été rapportées lors de l'association de *gemfibrozil* avec le *répaglinide*.

+ Lire la section 2-6-3 "Patients sous fibrate"



Mesure à prendre. Mieux vaut préférer les statines, en particulier la *simvastatine* et la *pravastatine*, chez les patients diabétiques ; ne pas réaliser des associations particulièrement à risque, telles que *répaglinide* + *gemfibrozil*. Dans les autres cas, si un fibrate est choisi malgré les risques, mieux vaut envisager de diminuer la posologie de l'hypoglycémiant et surveiller de façon rapprochée la glycémie en début de traitement.

● **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : hypoglycémies.** Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont un effet hypoglycémiant chez les patients diabétiques traités. Cependant, l'utilisation d'un IEC chez certains de ces patients est justifiée sur la base d'essais cliniques ayant démontré un bénéfice sur la morbidité.

+ Lire le chapitre 2-1 "Patients hypertendus"



Mesure à prendre. La survenue d'un malaise hypoglycémique provoqué par un IEC semble rare, mais une surveillance plus rapprochée de la glycémie est justifiée après mise en route du traitement par IEC, particulièrement chez les patients traités par sulfamide hypoglycémiant.

● **Quinine : hypoglycémies.** Chez les patients non diabétiques atteints d'un palu-

disme sévère traité par la *quinine*, des hypoglycémies graves surviennent parfois. Des hypoglycémies ont aussi été rapportées avec la *quinine* en traitement des crampes malgré sa balance bénéfices-risques défavorable dans cette situation.



Mesure à prendre. Pour le traitement de l'accès de paludisme, plusieurs choix sont possibles, avec des effets indésirables différents ; en particulier la *méfloquine* et l'association *atovaquone* + *proguanil* pour les accès non compliqués. Quand la *quinine* est choisie, une surveillance rapprochée de la glycémie est justifiée.

● **Sulfamides antibactériens : hypoglycémies.** De rares observations isolées d'hypoglycémie ont été rapportées chez des patients diabétiques traités par sulfamide antibactérien.

● **Testostérone et autres stéroïdes anabolisants : hypoglycémies.** L'effet des hypoglycémiant utilisés dans le diabète peut être augmenté par la testostérone et les stéroïdes anabolisants.

● **Et aussi : la mécasérmine,** un facteur de croissance insulino-mimétique humain de type 1 (IGF-1) recombinant, expose à des hypoglycémies.

4-1-1-2

Des médicaments augmentent la glycémie

L'apparition d'une hyperglycémie chez un patient non diabétique est parfois un effet indésirable d'un médicament. L'arrêt du médicament entraîne souvent une disparition de l'hyperglycémie. Parfois, l'évolution se fait vers un diabète.

Associer un médicament qui augmente la glycémie avec un traitement du diabète diminue l'effet hypoglycémiant et expose au risque de complications aiguës de l'hyperglycémie, telles qu'une acidocétose ou un coma hyperosmolaire. Au long cours, un mauvais contrôle de l'hyperglycémie expose à des complications chroniques. Les médicaments qui augmentent la glycémie sont nombreux.



Mesure à prendre. Il est préférable d'éviter de déséquilibrer un traitement du diabète satisfaisant en introduisant un médicament facteur d'hyperglycémies.

Quand le médicament ajouté doit être pris au long cours, adapter les doses de l'hypoglycémiant suffit parfois à maintenir un contrôle glycémique satisfaisant. Mais il est parfois nécessaire pour cela d'ajouter un autre hypoglycémiant, notamment de l'*insuline*.

Quand le médicament que l'on envisage d'ajouter doit être pris pour une courte durée (par exemple pour une semaine), il est préférable d'éviter, chaque fois que pos-

4-1 ■ Patients diabétiques

sible, de déstabiliser le traitement hypoglycémiant en cours. Dans ce cas, il vaut mieux choisir un médicament ajouté voisin ayant peu ou pas d'effet sur la glycémie.

Quand un médicament qui augmente la glycémie est néanmoins introduit, les conséquences d'une modification de la glycémie sont en général maîtrisables quand le risque d'interaction a été anticipé par une surveillance glycémique rapprochée. Le patient doit être informé, de façon à ce qu'une surveillance glycémique adéquate guide l'adaptation de la posologie de l'hypoglycémiant pendant l'association, et à l'arrêt du médicament ajouté.

● **Corticoïdes, tétracosactide : hyperglycémies.** L'hyperglycémie sous corticoïde est très fréquente, parfois majeure. Quelle que soit la durée du traitement, toutes les voies d'administration exposent à une hyperglycémie, mais plus particulièrement les voies orale et injectable, y compris périarticulaire. Chez les patients diabétiques, il vaut souvent mieux renoncer à un traitement par corticoïde, même bref, quand ses bénéfices sont incertains ou quand il existe une alternative thérapeutique. Quand on fait le choix de recourir à un corticoïde, une surveillance rapprochée de la glycémie est justifiée et une adaptation du traitement hypoglycémiant est à envisager.

➔ Lire la section 18-1-3 "Patients sous corticoïde"

● **Neuroleptiques : hyperglycémies.** Les neuroleptiques au long cours sont parfois à l'origine de l'apparition d'un diabète ou du déséquilibre d'un diabète préexistant.

➔ Lire le chapitre 19-1 "Patients psychotiques"



Mesure à prendre. Par rapport aux neuroleptiques classiques, notamment l'*halopéridol*, des neuroleptiques dits atypiques (l'*amisulpride*, la *clozapine*, l'*olanzapine*, la *rispéridone*, la *palipéridone*, l'*aripiprazole*, le *sertindole*, la *quétiapine*) exposent plus souvent à des prises de poids, des hyperglycémies et des diabètes. Mieux vaut, de ce point de vue, préférer l'*halopéridol*, surveiller le poids et la glycémie, informer le patient et fournir des conseils nutritionnels.

● **Acide nicotinique : hyperglycémies.** L'*acide nicotinique* augmente la glycémie, les besoins en *insuline* et en hypoglycémiant oraux.

➔ Lire la section 2-6-8 "Patients sous acide nicotinique"

● **Inhibiteurs de la protéase du HIV : hyperglycémies.** Les inhibiteurs de la protéase du HIV pris au long cours causent parfois l'apparition d'un diabète ou le déséquilibre d'un diabète préexistant. Une surveillance de la glycémie est justifiée que le patient soit diabétique ou non.

● **Bêta-2 stimulants : hyperglycémies.** Une hyperglycémie peut apparaître lors de l'utilisation de bêta-2 stimulants par voie parentérale en obstétrique ou dans le traitement de crises d'asthme graves ; et ce d'autant plus qu'un corticoïde par voie générale est associé.

➔ Lire le chapitre 18-1 "Patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques"

● **Lévothyroxine : hyperglycémies.** La correction d'une hypothyroïdie chez un patient diabétique peut augmenter les besoins en *insuline* ou en hypoglycémiant oral.



Mesure à prendre. Une surveillance rapprochée de la glycémie et une adaptation du traitement hypoglycémiant sont à envisager en cas d'introduction de la *lévothyroxine* ou de modification des doses.

● **Estroprogestatifs, progestatifs : petits réajustements à prévoir.** L'introduction d'un traitement hormonal, notamment une contraception hormonale, conduit certaines patientes diabétiques à faire de petits réajustements de leur traitement hypoglycémiant. Mais il n'est pas habituel que l'équilibre glycémique soit gravement perturbé.

➔ Lire le chapitre 8-1 "Patientes sous contraceptif hormonal"

En cas de diabète, les restrictions à l'utilisation d'estrogènes ou de progestatifs sont en fait en rapport avec les maladies cardiovasculaires associées. Les progestatifs faiblement dosés paraissent alors un meilleur choix contraceptif hormonal de ce point de vue. La contraception par progestatif à forte dose est à éviter.

● **Ciclosporine, tacrolimus : hyperglycémie.** Une surveillance rapprochée de la glycémie est justifiée devant un traitement par *ciclosporine* ou *tacrolimus*.

● **Tabac, nicotine : hyperglycémies.** La nicotine augmente la résistance à l'*insuline*, mais moins que le tabagisme.

● **Diurétiques : pas de restriction particulière.** En pratique, aucune restriction d'utilisation liée à l'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques n'est justifiée chez les diabétiques.

➔ Lire la section 2-1-2 "Patients sous diurétique"

L'effet hyperglycémiant du *furosémide* à forte dose et d'autres diurétiques de l'anse est susceptible de modifier l'équilibre d'un diabétique.

Par ailleurs, les diurétiques exposent à un risque de déshydratation et de coma hyperosmolaire.



Mesure à prendre. Quand un diurétique est choisi, chez un patient diabétique, une surveillance renforcée de la glycémie est de mise ainsi qu'une surveillance de la fonction rénale.

● **Isoniazide : hyperglycémies.** L'*isoniazide* est un antituberculeux de base ; les traitements durent moins d'un an en général. La surveillance de la glycémie est justifiée.

● **Et aussi :** le *danazol*, l'hormone de croissance, les agonistes et antagonistes de la gonadoréline, l'*interféron* alfa (pégylé ou non), l'*estramustine*, le *trioxyde d'arsenic*, le *temsirolimus*. Si l'un d'entre eux est choisi malgré cela, patients et soignants ont intérêt à surveiller de près les symptômes et les glycémies.

4-1-1-3

Des médicaments causent des hypoglycémies ou des hyperglycémies

Certains médicaments modifient la glycémie dans un sens ou dans l'autre, selon les circonstances.

Divers autres médicaments semblent exposer à un certain risque d'interactions avec les hypoglycémiantes.

● **Lanréotide et octréotide.** Les effets sur la glycémie des antagonistes de l'hormone de croissance, tels que le *lanréotide* et l'*octréotide*, sont complexes. Si l'un d'entre eux est choisi, une surveillance rapprochée de la glycémie est justifiée.

● **Pentamidine.** La *pentamidine* cause des hypoglycémies puis des hyperglycémies et parfois des diabètes de type 1.



Mesure à prendre. Si la *pentamidine* est choisie malgré les risques, mieux vaut surveiller la glycémie de façon rapprochée.

● **Des fluoroquinolones.** Des hypoglycémies et des hyperglycémies sont observées avec des fluoroquinolones, en particulier chez des patients diabétiques prenant des hypoglycémiantes.

● **Cyclophosphamide.** Mieux vaut informer les patients et surveiller la glycémie sous *cyclophosphamide*.

● **Et aussi**

La *moxonidine*, la *clonidine* et d'autres antihypertenseurs d'action centrale exposent à des hypoglycémies et à des hyperglycémies.

Il en est de même avec le *baclofène* et la *glucosamine*.

4-1-1-4

Des médicaments aggravent les conséquences d'une hypoglycémie

Certains médicaments masquent les signes d'hypoglycémie, retardant sa correction par la prise de glucose ou de saccharose. L'alcool aussi peut masquer des signes d'hypoglycémie.

● **Bêtabloquants : risque de masquer certains symptômes d'hypoglycémie.** Les bêtabloquants, y compris sous forme de collyre, masquent parfois certains symptômes d'une hypoglycémie liés à la décharge d'adrénaline, tels que des tremblements ou une tachycardie. La faim, les sueurs, les signes neurologiques (sauf les tremblements) ne sont pas modifiés.

Le système sympathique est impliqué dans le métabolisme des hydrates de carbone et la régulation de la sécrétion d'insuline, ce qui explique sans doute que des hypoglycémies et des hyperglycémies soient parfois rapportées sous bêtabloquant. Sous bêtabloquant, en cas d'hypoglycémie, la mobilisation du glucose endogène en général déclenchée par une stimulation adrénergique peut être retardée, et le malaise hypoglycémique prolongé.

Le risque semble être plus important avec les bêtabloquants dits non cardiosélectifs tels que le *propranolol*.

+ Lire la section 2-1-5 "Patients sous bêtabloquant"



Mesure à prendre. Chez les patients diabétiques, la balance bénéfices-risques des bêtabloquants reste favorable dans la plupart de leurs utilisations habituelles, en particulier dans l'angor. Mieux vaut alors choisir un bêtabloquant dit cardiosélectif tel que l'*aténolol* ou le *métoprolol*, en sachant que cela ne met pas totalement à l'abri, et avertir le patient.

● **Clonidine.** La *clonidine* et d'autres anti-hypertenseurs d'action centrale masquent parfois les signes d'hypoglycémie.

4-1-2

Patients sous insuline

La base du traitement du diabète de type 1 est un apport quotidien d'insuline par voie sous-cutanée à dose modulée selon les résultats de la surveillance de la glycémie.

4-1-2-1



Éléments du métabolisme des insulines

Les insulines utilisées pour traiter le diabète sont des insulines recombinantes.

Les insulines une fois absorbées sont rapidement détruites. On module leur rapidité d'action ou leur durée d'action, soit en modifiant leur formulation de façon à faire varier leur vitesse d'absorption après injection sous-cutanée, en ajoutant par exemple de la protamine, soit en modifiant la structure chimique de l'insuline.

Les insulines dites humaines ont une structure polypeptidique strictement semblable à celle de l'insuline humaine.

Les analogues de l'insuline tels que l'*insuline aspartate*, l'*insuline lispro*, l'*insuline*

glargine, etc., ont une structure chimique différente de l'insuline humaine qui modifie leur vitesse d'absorption après injection sous-cutanée.

4-1-2-2



Profil d'effets indésirables des insulines

Le profil d'effets indésirables de l'insuline est principalement constitué de :

- hypoglycémies ;
- prises de poids ;
- lipodystrophies aux points d'injection ;
- hypersensibilités locales ou, rarement, générales ;
- hypokaliémies ;
- etc.

Il est plausible que les insulines, notamment l'*insuline glargine*, augmentent faiblement la fréquence de survenue des cancers.

L'hypothèse d'une augmentation du risque cardiovasculaire avec l'*insuline dégludec* par rapport aux autres insulines a été évoquée.

4-1-2-3

Pas d'interaction pharmacocinétique

On ne connaît pas d'interaction particulière liée à l'insuline par voie sous-cutanée, ni d'interaction pharmacocinétique propre à l'insuline.

L'augmentation de la chaleur locale, le travail musculaire du muscle sous-jacent, l'injection intramusculaire par erreur, augmentent la vitesse de résorption de l'insuline.

Une augmentation des doses est souvent nécessaire en cas d'infection, de stress émotionnel, d'accident ou d'intervention chirurgicale, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse.

Une diminution des doses est généralement nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques et pendant le premier trimestre de la grossesse.

Le mélange d'insuline de différentes durées d'action dans une même seringue expose à une modification de leurs effets sur la glycémie comparé à l'injection séparée, et notamment l'*insuline glargine*, qui est soluble à pH acide, ne doit pas être mélangée dans la même seringue avec les autres insulines, qui sont en solution à pH neutre.

4-1-2-4

Addition d'effets hypoglycémiant

+ Lire la section 4-1-1 "Des médicaments modifient la glycémie"

+ Lire la section 4-1-11 "Associations d'hypoglycémiant"

Chez les patients diabétiques de type 1, les conséquences d'interactions médicamenteuses sont en général limitées s'ils ont l'habitude de gérer leur traitement par l'insuline et d'adapter les doses selon une

surveillance de la glycémie régulière et rapprochée.

4-1-2-5

Addition de risques de prise de poids

L'insuline expose à des prises de poids. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les médicaments qui exposent aux prises de poids sont surtout :

- des hypoglycémiant : l'insuline, les glitazones, et dans une moindre mesure les sulfamides hypoglycémiant ;
- les neuroleptiques, notamment certains neuroleptiques dits atypiques ;
- les antidépresseurs, la *duloxétine* ;
- les benzodiazépines ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- des antiépileptiques dont l'*acide valproïque*, la *gabapentine*, la *prégabaline*, le *lévétiracétam*, la *rétigabine* ;
- le *piracétam* ;
- certains antihistaminiques H1 : la *cyproheptadine*, le *pizotifène*, le *kétotifène*, la *flunarizine*, la *cinnarizine* ;
- un antagoniste de l'hormone de croissance : le *pegvisomant* ;
- les corticoïdes ;
- le *raloxifène*, la *progestérone*, la *cyprotérone*, le *mégesterol*, la *tibolone*, le *danazol*, les agonistes et antagonistes de la gonadotrophine, le *diéthylstilbestrol* ;
- pour rappel, un dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans la migraine, le *méthysergide* ;
- etc.

Divers médicaments exposent aux prises de poids par rétention d'eau et de sodium.

Les principaux médicaments qui causent ou aggravent une rétention d'eau et de sodium sont :

- des inhibiteurs calciques surtout du groupe des dihydropyridines : l'*amlodipine*, la *félodipine*, l'*isradipine*, la *lacidipine*, la *lercanidipine*, la *manidipine*, la *nicardipine*, la *nifédipine*, la *nimodipine*, la *nitrendipine* par leur effet vasodilatateur ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'*aspirine* à forte dose par leur effet rénal ;
- les opioïdes ;
- des minéralocorticoïdes à forte dose, le *tétracosactide*, un analogue de la corticotrophine hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénaliennes ;
- des hypoglycémiant : la *pioglitazone*, et pour rappel la *rosiglitazone* ;
- les œstrogènes et les progestatifs ;
- des antiœstrogènes : le *tamoxifène*, le *torémifène* ;
- des antiandrogènes : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide* ;
- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiratéron*.

D'autre part, certains médicaments contiennent des quantités de sodium dont il faut tenir compte dans le régime hyposodé, notamment les formes effervescentes.

4-1 ■ Patients diabétiques

Par exemple, un comprimé d'Efferalgan® 500 mg (à base de *paracétamol*) contient 412 mg de sodium, un sachet de Spagulax® poudre effervescente (à base d'*ispaghul*) contient 120 mg de sodium.

+ Lire la fiche E22b "Œdèmes et rétentions hydrosodées médicamenteux en bref"

+ Lire le chapitre 13-1 "Patients obèses"

4-1-3

Patients sous **metformine**

La *metformine*, un biguanide, est un hypoglycémiant avec lequel un bénéfice en termes de morbidité a été montré chez des patients diabétiques de type 2 avec surpoids. Chez certains enfants diabétiques de type 2 âgés de plus de 10 ans, elle est utile pour maîtriser l'hyperglycémie, en complément ou en alternative à l'*insuline*.

+ Lire la section 4-1-1 "Des médicaments modifient la glycémie"

+ Lire la section 4-1-11 "Associations d'hypoglycémiant"

4-1-3-1



Éléments du métabolisme de la metformine

La *metformine* est éliminée dans les urines sous forme inchangée. En cas d'insuffisance rénale, sa clairance est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. L'allongement de la demi-vie d'élimination plasmatique de la *metformine* entraîne son accumulation.

La *metformine* est un substrat des transporteurs de cations (OCT).

4-1-3-2



Profil d'effets indésirables de la metformine

Le profil d'effets indésirables de la *metformine* est principalement constitué de :

- troubles digestifs très fréquents, surtout en début de traitement et dose-dépendants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, goûts métalliques dans la bouche, pertes de poids ; diarrhées décrites comme explosives avec incontinence fécale apparaissant parfois à distance de la mise en route du traitement ;
- acidoses lactiques exceptionnelles, mais parfois mortelles, favorisées par l'accumulation de la *metformine*. Les facteurs de risque d'acidose lactique sont une déshydratation, une insuffisance rénale ou une affection aiguë intercurrente susceptible d'altérer la fonction rénale, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, un infarctus du myocarde récent, une insuffisance hépatique, une alcoolisation intense aiguë, une intervention chirurgicale ;
- diminutions de l'absorption de la vitamine B12 d'où risques d'anémie macrocy-

taire, voire de neuropathie, de troubles cognitifs, etc.

4-1-3-3

Médicaments qui induisent une insuffisance rénale : acidoses lactiques

Les principales conséquences cliniques d'interactions de la *metformine* sont en rapport avec le risque d'acidose lactique. Une insuffisance rénale, même modérée, expose à ce risque, d'où la nécessité de surveiller la fonction rénale des patients sous *metformine*.

● **Alcool : acidoses lactiques.** L'intoxication alcoolique aiguë augmente le risque d'acidose lactique et d'hypoglycémie sévère.
+ Lire la section 4-1-1-1 "Des médicaments causent des hypoglycémies"

● **Diurétiques, AINS, IEC et sartans : acidoses lactiques.** L'acidose lactique causée par la *metformine* est parfois déclenchée par une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique.

Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle. Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine, exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes.

Les diurétiques provoquent une natriurèse élevée qui cause une hypovolémie et ainsi une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les AINS, par leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, diminuent la perfusion rénale chez les personnes dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines : en cas par exemple d'hypovolémie, de déshydratation, d'insuffisance cardiaque, de sténose de l'artère rénale.

Les IEC, les sartans et l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine, inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

De très nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique. Ce sont surtout :

- des antibiotiques : les aminosides, la *vancomycine*, la *téicoplanine*, la *télavancine*, la *céfalotine*, les polymyxines telles que la *colistine*, les fluoroquinolones, les sulfamides notamment l'association *sulfaméthoxazole + triméthoprim*, alias *cotrimoxazole* ;
- des antifongiques : l'*amphotéricine B*, le *voriconazole* ;
- des antiviraux : le *ténofovir*, l'*adéfovir*, l'*aciclovir*, le *ganciclovir*, le *cidofovir*, le *foscarnet* ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine* ;
- des cytotoxiques dérivés du platine : le *carboplatine*, le *cisplatine*, l'*oxaliplatine* ;

- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sorafénib* ;
- d'autres anticancéreux : l'*ifosfamide*, le *raltitrexed*, l'*éribuline*, le *cabazitaxel*, l'*al-desleukine* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- les immunoglobulines intraveineuses, notamment les préparations contenant du saccharose ;
- des chélateurs : le *déférasirox*, la *déféroxamine* ;
- un agent osmotique : le *mannitol* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- les produits de contraste iodés ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- des hypolipémiants : les fibrates ;
- des hypoglycémiant : l'*exénatide*, le *liraglutide* ;
- etc.

Insuffisance rénale par réaction d'hypersensibilité. Parfois, certains médicaments causent des lésions organiques rénales et une insuffisance rénale aiguë sans lien avec la dose et sans facteur de prédisposition. On évoque un mécanisme d'hypersensibilité, ce qui rend sa prévention difficile. Ces réactions associent souvent des signes généraux (fièvre, éruption cutanée, etc.) à une néphropathie.

Des médicaments causent des insuffisances rénales secondaires. Par exemple, à la suite d'une rhabdomyolyse due à une statine ou un fibraté ; suite à une lyse tumorale liée à des cytotoxiques ; etc.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

D'autre part, les IEC, les sartans, les diurétiques modifient la glycémie.

+ Lire la section 4-1-1 "Des médicaments modifient la glycémie"



Mesure à prendre. Certains diurétiques, certains IEC et certains sartans sont des traitements de choix chez les patients diabétiques. Leur association justifie une surveillance attentive de la clairance calculée de la créatinine. Les AINS sont à éviter chez les patients diabétiques de type 2 sous *metformine*, en recourant tant que possible aux alternatives exposant à un moindre risque d'interactions ; ou en suspendant la *metformine* le temps d'un traitement à risque.

● **Produits de contraste iodés : acidoses lactiques.** Un examen radiologique avec produits de contraste iodés expose à des risques d'insuffisances rénales aiguës.



Mesure à prendre. Le traitement par la *metformine* peut être suspendu quelques jours sans dommage en termes de prévention des complications du diabète de type 2. Il vaut mieux le suspendre avant l'examen radiologique, et ne le reprendre que 48 heures

plus tard, après avoir vérifié la normalité de la fonction rénale, par exemple en estimant la clairance de la créatinine calculée à partir de la créatininémie.

4-1-3-4

Médicaments qui exposent à une hypovitaminose B12

La *metformine* expose à des hypovitaminoses B12, source d'anémie voire de neuropathie. Ce risque s'ajoute à celui d'autres médicaments tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, surtout quand d'autres facteurs de risques sont déjà présents tels qu'une alimentation végétarienne excluant les protéines animales, y compris les œufs ou les laitages, ou une gastrectomie.

4-1-3-5

Inhibiteurs des transporteurs de cations (OCT) : surdose de metformine

La *metformine* est éliminée via les transporteurs de cations organiques (OCT). Les inhibiteurs des OCT freinent son élimination et augmentent ses effets dose-dépendants.

Les médicaments inhibiteurs des transporteurs de cations organiques (OCT) sont principalement :

- un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
- un antibiotique : la *céfaléxine* ;
- un antiarythmique : la *dronédarone* ;
- un antitumoral : le *vandétanib* ;
- un antirétroviral : le *dolutégravir* ;
- un antiviral : le *daclatasvir* ;
- un minéralocorticoïde : la *corticostérone* ;
- etc.

+ Lire la fiche P6 "Des systèmes de transport d'anions ou de cations organiques en bref"

4-1-3-6

Et aussi

● **Topiramate : augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.** Le *topiramate* augmente les concentrations plasmatiques de *metformine*.

● **Kétotifène : risque de thrombopénie.** Des thrombopénies inexplicables ont été rapportées lors de l'association du *kétotifène* avec la *metformine*. D'autres antihistaminiques H1 tels que la *cétirizine*, la *loratadine*, ne semblent pas impliqués.

4-1-4

Patients sous sulfamide hypoglycémiant

Le *glibenclamide* est le sulfamide hypoglycémiant de référence, si l'on retient les données, fragiles, d'un essai comparatif qui a montré un effet clinique bénéfique sur la prévention de certaines complications liées au diabète de type 2.

Le *glibenclamide*, le *gliclazide*, le *glimépiride*, le *glipizide* à libération non modifiée ont une durée d'action du même ordre de grandeur, d'environ 24 heures.

Le *carbutamide* est un autre sulfamide hypoglycémiant.

L'association *metformine* + sulfamide hypoglycémiant expose à une augmentation de la mortalité totale.

+ Lire la section 4-1-1 "Des médicaments modifient la glycémie"

+ Lire la section 4-1-11 "Associations d'hypoglycémiants"

4-1-4-1



Éléments du métabolisme des sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides hypoglycémiants sont métabolisés au niveau hépatique par divers systèmes enzymatiques, puis éliminés en grande partie dans les urines. La plupart des sulfamides hypoglycémiants sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450.

L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sévère exposent à une surdose grave de sulfamide hypoglycémiant.

La forme à libération prolongée de *glipizide* expose particulièrement à un risque d'accumulation chez les patients âgés ou insuffisants rénaux.

Les sulfamides hypoglycémiants sont sensibles aux inducteurs enzymatiques.

4-1-4-2



Profil d'effets indésirables des sulfamides hypoglycémiants

Le profil d'effets indésirables des sulfamides hypoglycémiants est principalement constitué de :

- hypoglycémies dose-dépendantes. Tout patient traité par un sulfamide hypoglycémiant est exposé à un risque d'hypoglycémie. Les sulfamides hypoglycémiants à longue durée d'action exposent davantage à ce risque, tel le *glipizide* à libération prolongée. *Glibenclamide*, *gliclazide*, *glimépiride* et *glipizide* (à libération non modifiée) ont des durées d'action atteignant environ 24 heures ;
- prises de poids ;
- troubles digestifs peu fréquents ;
- rares atteintes cutanées, hématologiques, hépatiques ;

- hyponatrémies ;
- effet antabuse ;
- etc.

+ Lire le chapitre 19-7 "Personnes qui consomment de l'alcool et patients alcoolodépendants"

4-1-4-3

Des médicaments augmentent l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiants

Certains médicaments augmentent la fréquence ou la gravité de l'hypoglycémie des sulfamides hypoglycémiants, souvent par le biais d'une interaction d'ordre pharmacocinétique.

● **Antifongiques azolés : effets des sulfamides augmentés.** Des antifongiques azolés augmentent la demi-vie d'élimination plasmatique de sulfamides hypoglycémiants par effet inhibiteur enzymatique. Une augmentation de l'effet hypoglycémiant, avec survenue de manifestations hypoglycémiques dont des comas, a été observée chez des patients diabétiques traités par divers sulfamides hypoglycémiants, et ayant utilisé du *kétoconazole*, de l'*itraconazole* ou du *miconazole* par voie orale ou en gel buccal, ou par voie vaginale. Le *fluconazole*, le *posaconazole* et le *voriconazole* exposent au même risque.

● **Diurétiques, AINS, IEC et sartans : effets des sulfamides augmentés.** Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène* exposent par divers mécanismes, à des insuffisances rénales fonctionnelles qui exposent alors à une surdose du sulfamide hypoglycémiant.

D'autres médicaments exposent à des insuffisances rénales organiques.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

Les IEC, les sartans, les diurétiques modifient la glycémie.

+ Lire la section 4-1-1 "Des médicaments modifient la glycémie"



● **Mesure à prendre.** Certains diurétiques, certains IEC et certains sartans sont des traitements de choix chez les patients diabétiques. Leur association justifie une surveillance attentive de la créatininémie et de la clairance de la créatinine. Les AINS sont à éviter chez les patients diabétiques de type 2 sous sulfamide hypoglycémiant, en recourant tant que possible aux alternatives exposant à un moindre risque d'interactions ; ou en suspendant le sulfamide hypoglycémiant le temps d'un traitement à risque.

● **Ciprofloxacine, norfloxacine : effets des sulfamides augmentés.** L'effet hypoglycémiant du *glibenclamide* est parfois augmenté par la *ciprofloxacine* et la *norfloxacine*.

4-1 ■ Patients diabétiques

● **Sulfamides antibactériens : effets des sulfamides augmentés.** De rares observations d'hypoglycémies en association avec les sulfamides hypoglycémiant ont été rapportées.

● **Macrolides : effets des sulfamides augmentés.** L'association d'un macrolide avec un sulfamide hypoglycémiant, *glibenclamide* ou *glimépiride*, augmente le risque d'hypoglycémie, de par leur effet inhibiteur enzymatique. La *spiramycine* expose probablement à moins d'interactions d'ordre pharmacocinétique.

● **Antivitamine K : effets des sulfamides augmentés, effet anticoagulant augmenté.** Quelques rares observations d'hypoglycémies ont été rapportées sous antivitamine K associé avec un sulfamide hypoglycémiant.

D'autre part, on connaît des augmentations de l'INR causées par cette association.

+ Lire la section 2-5-3 "Patients sous antivitamine K"

● **Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 : hypoglycémies.** La plupart des sulfamides hypoglycémiant sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450. Les inhibiteurs de cet isoenzyme exposent à une accumulation du sulfamide hypoglycémiant et à des hypoglycémies.

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 sont principalement :

- un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
- des antifongiques : le *fluconazole*, le *voriconazole*, le *miconazole* ;
- des antidépresseurs : la *fluoxétine*, la *fluvoxamine* ;
- un antiparkinsonien : l'*entacapone* ;
- des médicaments cardiovasculaires : le *clopidogrel*, le *sitaxentan* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : l'*imatinib*, le *sorafénib* ;
- des antirétroviraux : le *ritonavir*, l'*étravirine* ;
- un antiparasitaire : le *triclabendazole* ;
- un médicament utilisé dans les troubles de l'érection : le *sildénafil* ;
- un immunodépresseur : le *léflunomide* ;
- un médicament utilisé dans la mucoviscidose : l'*ivacaftor* ;
- etc.

+ Lire la fiche P1 "Le cytochrome P450 en bref"

● **Fluvastatine et simvastatine : effets du glibenclamide augmentés.** La *fluvastatine* et la *simvastatine* augmentent les concentrations plasmatiques de *glibenclamide* et exposent à des hypoglycémies, sans que le mécanisme soit connu.

● **Et aussi.** La *phénylbutazone* augmente l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiant et des hypoglycémies sévères ont été observées, sans altération rénale semble-t-il. Le mécanisme n'est pas connu.

De rares observations ont été rapportées avec d'autres AINS.

4-1-4-4

Sulfamides hypoglycémiant : sensibles à la rifampicine et autres inducteurs enzymatiques

Une diminution des concentrations plasmatiques de plusieurs sulfamides hypoglycémiant a été observée sous *rifampicine*. Plus généralement, les sulfamides hypoglycémiant sont sensibles aux inducteurs enzymatiques. À l'inverse, l'arrêt d'un inducteur expose à une surdose.

+ Lire la fiche P2 "Les inducteurs enzymatiques en bref"

Le *topiramate* n'est pas considéré comme un inducteur enzymatique. Cependant, il diminue les concentrations plasmatiques de *glibenclamide*.



Mesure à prendre. En cas de traitement inducteur envisagé, il vaut mieux examiner avec soin les alternatives exposant à un moindre risque d'interactions.

L'arrêt de l'inducteur enzymatique expose à une surdose, avec risque accru d'hypoglycémie. En cas d'association déjà existante, mieux vaut ne pas interrompre sans surveillance la prise de l'inducteur, mais adapter la dose du sulfamide hypoglycémiant en surveillant l'apparition d'une éventuelle hypoglycémie.

4-1-4-5

Addition de risques de prise de poids

Les sulfamides hypoglycémiant exposent à des prises de poids. L'association avec un autre médicament qui expose à une prise de poids augmente ce risque.

Les médicaments qui exposent aux prises de poids sont surtout :

- des hypoglycémiant : l'*insuline*, les *glitazones*, et dans une moindre mesure les sulfamides hypoglycémiant ;
- les neuroleptiques, notamment certains neuroleptiques dits atypiques ;
- les antidépresseurs, la *duloxétine* ;
- les benzodiazépines ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- des antiepileptiques dont l'*acide valproïque*, la *gabapentine*, la *prégabaline*, le *lévétiracétam*, la *rétigabine* ;
- le *piracétam* ;
- certains antihistaminiques H1 : la *cyproheptadine*, le *pizotifène*, le *kétotifène*, la *flunarizine*, la *cinnarizine* ;
- un antagoniste de l'hormone de croissance : le *pegvisomant* ;
- les corticoïdes ;
- le *raloxifène*, la *progestérone*, la *cyproterone*, le *mégesterol*, la *tibolone*, le *danazol*, les agonistes et antagonistes de la gonadotrophine, le *diéthylstilbestrol* ;
- pour rappel, un dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans la migraine, le *méthysergide* ;
- etc.

Divers médicaments exposent aux prises de poids par rétention d'eau et de sodium.

Les principaux médicaments qui causent ou aggravent une rétention d'eau et de sodium sont :

- des inhibiteurs calciques surtout du groupe des dihydropyridines : l'*amlodipine*, la *télodipine*, l'*isradipine*, la *lacidipine*, la *lercanidipine*, la *manidipine*, la *nicardipine*, la *nifédipine*, la *nimodipine*, la *nitrendipine* par leur effet vasodilatateur ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'*aspirine* à forte dose par leur effet rénal ;
- les opioïdes ;
- des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes à forte dose, le *tétracosactide*, un analogue de la corticotropine hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénales ;
- des hypoglycémiant : la *pioglitazone*, et pour rappel la *rosiglitazone* ;
- les estrogènes et les progestatifs ;
- des antiestrogènes : le *tamoxifène*, le *torémifène* ;
- des antiandrogènes : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide* ;
- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiratéron*.

D'autre part, certains médicaments contiennent des quantités de sodium dont il faut tenir compte dans le régime hyposodé, notamment les formes effervescentes. Par exemple, un comprimé d'*Efferalgan*® 500 mg (à base de *paracétamol*) contient 412 mg de sodium, un sachet de *Spagulax*® poudre effervescente (à base d'*ispaghul*) contient 120 mg de sodium.

+ Lire la fiche E22b "CÉdèmes et rétentions hydrosodées médicamenteux en bref"

+ Lire le chapitre 13-1 "Patients obèses"

4-1-4-6

Et aussi

● **Alcool : effet antabuse.** Un effet antabuse a été observé avec le *chlorpropamide*, un sulfamide hypoglycémiant qui n'est plus commercialisé en France. Cet effet a été plus rarement observé avec les autres sulfamides hypoglycémiant.

● **Bortézomib : hypo- ou hyperglycémies.** Des hypoglycémies et des hyperglycémies sont observées sous *bortézomib* chez des patients diabétiques recevant des hypoglycémiant oraux.

● **Glibenclamide + bosentan : atteintes hépatiques et induction enzymatique.** L'association de *glibenclamide* et de *bosentan* augmente le risque d'atteinte hépatique liée au *bosentan*. D'autre part, le *bosentan* est un inducteur enzymatique.

+ Lire la fiche P2 "Les inducteurs enzymatiques en bref"

● **Addition d'effets hyponatrémiant.** De nombreux médicaments exposent à une hyponatrémie.

+ Lire la fiche B4 "Hyponatrémies médicamenteuses en bref"

4-1-5

Patients sous **acarbose** ou **miglitol**

L'*acarbose* et le *miglitol* sont des inhibiteurs des alphasglucosidases intestinales. Ils agissent dans la lumière intestinale en diminuant la dégradation des glucides en monosaccharides. Seuls les monosaccharides sont absorbables. L'*acarbose* et le *miglitol* ralentissent la digestion et l'absorption intestinale des glucides. Les polysaccharides non digérés dans l'intestin grêle parviennent jusqu'au côlon, où ils sont digérés par un processus de fermentation bactérienne.

Quand une hypoglycémie survient sous inhibiteur de l'alphaglucosidase (*acarbose*, *miglitol*), le glucose est préférable pour l'apport oral de sucre destiné à rétablir la glycémie (alias resucrage).

Il n'a pas été démontré de bénéfice avec l'*acarbose* ou le *miglitol* en termes de prévention des complications du diabète.

+ Lire la section 4-1-1 "Des médicaments modifient la glycémie"

+ Lire la section 4-1-11 "Associations d'hypoglycémifiants"

4-1-5-1



Éléments du métabolisme de l'*acarbose* et du *miglitol*

L'*acarbose* est métabolisé dans la lumière intestinale. Environ 35 % sont absorbés sous la forme de métabolites.

Le *miglitol* est presque totalement absorbé après prise orale, et éliminé par voie urinaire sous forme inchangée.

L'insuffisance rénale expose à un risque d'accumulation.

4-1-5-2



Profil d'effets indésirables de l'*acarbose* et du *miglitol*

Le profil d'effets indésirables de l'*acarbose* et du *miglitol* est principalement constitué de :

- troubles intestinaux fréquents, dose-dépendants : flatulences, diarrhées, douleurs abdominales, liées à la fermentation par les bactéries des hydrates de carbone qui sont encore présents au niveau du côlon, pneumatoses kystiques intestinales ;
- etc.

L'*acarbose* expose à des constipations, à des iléus. Il expose aussi à des atteintes hépatiques et à des éruptions cutanées.

4-1-5-3

Quelques interactions d'ordre pharmacocinétique

Peu d'interactions médicamenteuses ayant eu des conséquences cliniques ont été rapportées avec l'*acarbose* ou le *miglitol*. On peut signaler une diminution des concentrations plasmatiques de *digoxine* et d'*acide valproïque*, chez quelques patients qui prenaient aussi de l'*acarbose* (conséquences cliniques non évaluées) ; ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de *digoxine*, de *propranolol* et de *ranitidine*, en association avec le *miglitol* (conséquences cliniques non évaluées).

L'*acarbose* semble inducteur de l'isoenzyme CYP 2E1 du cytochrome P450. Des études chez l'Animal ont montré une augmentation de l'hépatotoxicité du *paracétamol* quand il est associé avec l'*acarbose*.

+ Lire la fiche P1h "Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2E1 du cytochrome P450"

Les adsorbants intestinaux comme le *charbon activé* ou les médicaments contenant des enzymes digestives diminuent l'effet des inhibiteurs des alphasglucosidases. La *colestyramine* et la *néomycine* augmentent les effets de l'*acarbose*.

4-1-5-4

Addition de risques de constipation et d'iléus

Le risque de constipation voire d'iléus lié à l'*acarbose* est majoré en cas d'association avec un autre médicament ayant ce type d'effets indésirables.

+ Lire le chapitre 6-2 "Patients constipés"

4-1-6

Patients sous **exénatide**, **liraglutide** ou **lisisénatide**

L'*exénatide*, le *liraglutide* et le *lisisénatide* sont des agonistes des récepteurs du GPL-1, une hormone de la famille des incréétines. Ils s'injectent par voie sous-cutanée.

Chez les diabétiques de type 2, l'ajout d'*exénatide* au traitement oral a un effet hypoglycémiant voisin de celui de l'*insuline*. L'*exénatide* cause plutôt une perte de poids, au lieu d'une augmentation sous *insuline*, ce qui est bienvenu pour certains patients très gênés par un excès de poids important. Le *liraglutide* et le *lisisénatide* n'apportent pas de progrès démontré sur l'*exénatide*.

Il n'a pas été démontré de bénéfices avec l'*exénatide*, le *liraglutide* ou le *lisisénatide* en termes de prévention des complications du diabète.

+ Lire la section 4-1-1 "Des médicaments modifient la glycémie"

+ Lire la section 4-1-11 "Associations d'hypoglycémifiants"

4-1-6-1



Éléments du métabolisme de l'*exénatide*, du *liraglutide* et du *lisisénatide*

L'*exénatide* et le *lisisénatide* sont éliminés par le rein par filtration glomérulaire.

Le *liraglutide* est métabolisé comme les grosses protéines. Il n'est que très peu éliminé par le rein.

4-1-6-2



Profil d'effets indésirables de l'*exénatide*, du *liraglutide* et du *lisisénatide*

Les profils d'effets indésirables des agonistes des récepteurs du GPL-1 : *exénatide*, *liraglutide* et *lisisénatide*, sont principalement constitués de :

- ralentissement de la vidange gastrique, nausées dose-dépendantes notamment en début de traitement, vomissements, diarrhées, dyspepsies, diminutions de l'appétit, reflux gastro-œsophagiens ;
- obstructions intestinales ;
- insuffisances rénales ;
- pertes de poids excessives qui exposent à des lithiases biliaires ;
- pancréatites.

Et aussi :

- nervosité, sensations vertigineuses, céphalées, asthénies ;
- hyperhidroses ;
- éruptions cutanées et avec l'*exénatide* hypersensibilités ;
- etc.

Des cancers du pancréas et de la thyroïde, des goitres, des hypersensibilités et l'apparition d'anticorps anti-agonistes des récepteurs du GPL-1 ont aussi été rapportés. Des augmentations transitoires de la fréquence cardiaque, et des troubles du rythme cardiaque ont été rapportés avec le *lisisénatide*.

4-1-6-3

Addition d'effets hypoglycémifiants

L'association d'*exénatide*, de *liraglutide* et de *lisisénatide* avec un sulfamide hypoglycémiant augmente le risque d'hypoglycémie. Ce qui n'a pas été observé en association avec la *metformine*.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et réduire la dose du sulfamide hypoglycémiant pour rechercher un nouvel équilibre du traitement hypoglycémiant.

4-1-6-4

Diminution de l'absorption digestive de nombreux médicaments

L'*exénatide*, le *liraglutide* et le *lisisénatide* ralentissent la vidange gastrique et exposent à une moindre biodisponibilité des médicaments utilisés par voie orale tels que des antibiotiques, des contraceptifs, le *paracétamol*, etc.

4-1 ■ Patients diabétiques

Les formulations gastrorésistantes contenant des médicaments sensibles à la dégradation dans l'estomac sont susceptibles d'être affectées avec diminution de leurs effets.



Mesure à prendre. Mieux vaut prendre les médicaments par voie orale, à distance, avant l'injection d'exénatide, de liraglutide ou de lixisénatide.

4-1-6-5

Médicaments néphrotoxiques : accumulation d'exénatide et de lixisénatide et addition de risques d'insuffisance rénale

L'exénatide et le lixisénatide sont éliminés par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation d'exénatide et de lixisénatide, et donc expose à ses effets indésirables dose-dépendants. De très nombreux médicaments ont des effets sur la fonction rénale qui exposent à une diminution de l'excrétion rénale de l'exénatide et du lixisénatide.

D'autre part, l'exénatide expose à des insuffisances rénales. Ce risque est majoré lors de l'association avec un autre médicament néphrotoxique.

Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle. Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'aliskirène, un inhibiteur de la rénine, exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes.

Les diurétiques provoquent une natriurèse élevée qui cause une hypovolémie et ainsi une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les AINS, par leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, diminuent la perfusion rénale chez les personnes dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines : en cas par exemple d'hypovolémie, de déshydratation, d'insuffisance cardiaque, de sténose de l'artère rénale.

Les IEC, les sartans et l'aliskirène, un inhibiteur de la rénine, inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

De très nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique. Ce sont surtout :

- des antibiotiques : les aminosides, la *vancomycine*, la *téicoplanine*, la *télavancine*, la *céfalotine*, les polymyxines telles que la *colistine*, les fluoroquinolones, les sulfamides notamment l'association *sulfaméthoxazole + triméthoprime*, alias *cotrimoxazole* ;
- des antifongiques : l'*amphotéricine B*, le *voriconazole* ;
- des antiviraux : le *ténofovir*, l'*adéfovir*, l'*aciclovir*, le *ganciclovir*, le *cidofovir*, le *foscarnet* ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine* ;

- des cytotoxiques dérivés du platine : le *carboplatine*, le *cisplatine*, l'*oxaliplatine* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sorafénib* ;
- d'autres anticancéreux : l'*ifosfamide*, le *raltitrexed*, l'*éribuline*, le *cabazitaxel*, l'*aldesleukine* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- les immunoglobulines intraveineuses, notamment les préparations contenant du saccharose ;
- des chélateurs : le *déférasirox*, la *déféroxamine* ;
- un agent osmotique : le *mannitol* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- les produits de contraste iodés ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- des hypolipémiants : les fibrates ;
- des hypoglycémiantes : l'*exénatide*, le *liraglutide* ;
- etc.

Insuffisance rénale par réaction d'hypersensibilité. Parfois, certains médicaments causent des lésions organiques rénales et une insuffisance rénale aiguë sans lien avec la dose et sans facteur de prédisposition. On évoque un mécanisme d'hypersensibilité, ce qui rend sa prévention difficile. Ces réactions associent souvent des signes généraux (fièvre, éruption cutanée, etc.) à une néphropathie.

Des médicaments causent des insuffisances rénales secondaires. Par exemple, à la suite d'une rhabdomyolyse due à une statine ou une fibraté ; suite à une lyse tumorale liée à des cytotoxiques ; etc.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

4-1-6-6

Addition de risques de reflux gastro-œsophagien

L'exénatide, le liraglutide et le lixisénatide causent ou aggravent des reflux gastro-œsophagiens. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les médicaments qui causent ou aggravent le reflux gastro-œsophagien sont principalement :

- un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
- les inhibiteurs calciques ;
- les dérivés nitrés ;
- un inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
- un médicament du sevrage tabagique : la *nicotine* ;
- des hypoglycémiantes : l'*exénatide*, le *liraglutide*, le *lixisénatide* ;
- un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne : le *tériparatide* ;
- les substances ayant un effet atropinique ;
- etc.

L'alcool aussi expose aux reflux gastro-œsophagiens.

+ Lire le chapitre 6-1 "Patients ayant un reflux gastro-œsophagien"

4-1-6-7

Addition de risques de pancréatite

L'exénatide et le liraglutide exposent à des pancréatites aiguës. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore ce risque.

De nombreux médicaments exposent à des pancréatites aiguës, parmi lesquels principalement :

- un anti-infectieux : l'association *sulfaméthoxazole + triméthoprime* (alias *cotrimoxazole*) ;
- des immunodépresseurs : l'*azathioprine*, la *mercaptopurine* ;
- un antihypertenseur : le *furosémide* ;
- un médicament utilisé dans le traitement des cancers : l'*asparaginase* ;
- un antitumoral inhibiteur de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sorafénib* ;
- des hypolipémiants : l'*ézétimibe*, les statines ;
- des hypoglycémiantes stimulant la sécrétion d'insuline : l'*exénatide*, le *liraglutide*, le *lixisénatide*, la *linagliptine*, la *sitagliptine*, la *saxagliptine*, la *vildagliptine*, l'*alogliptine* ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- un médicament utilisé dans l'obésité : l'*orlistat* ;
- un antiépileptique : l'*acide valproïque* ;
- un antirétroviral : l'*enfuvirtide* ;
- un antiviral : la *ribavirine* ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine*.

Les médicaments qui entraînent des hyperlipidémies exposent à des pancréatites aiguës.

+ Lire la fiche E6b "Pancréatites aiguës médicamenteuses en bref"

> Principe n° 2

Les conséquences cliniques d'une interaction se manifestent non seulement lors de l'ajout d'un médicament, mais aussi lors de son arrêt

Retrouvez les 7 principes pour une bonne pratique face aux risques d'interactions médicamenteuses pages 18 à 19

4-1-7

Patients sous **glitazone**

La *pioglitazone* et la *rosiglitazone* réduisent la résistance à l'*insuline* dans le diabète de type 2. Faute de résultats probants d'essais cliniques sur des critères de morbi-mortalité, compte tenu de la modestie de leurs effets sur l'hémoglobine glyquée et de leurs effets indésirables parfois graves, la *pioglitazone* et la *rosiglitazone* n'ont pas de place dans le traitement du diabète de type 2. La *rosiglitazone* a été retirée du marché de l'Union européenne en septembre 2010 du fait d'une augmentation de la morbidité cardiovasculaire. L'utilisation de la *pioglitazone* a été suspendue en France en juin 2011 du fait de l'augmentation de la fréquence des cancers de la vessie.

+ Lire la section 4-1-1 "Des médicaments modifient la glycémie"

+ Lire la section 4-1-11 "Associations d'hypoglycémiantes"

4-1-7-1



Éléments du métabolisme des glitazones

La *rosiglitazone* est totalement métabolisée, principalement par l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450 ; l'isoenzyme CYP 2C9 constituant une voie mineure.

La *pioglitazone* subit un métabolisme important, surtout dû à l'isoenzyme CYP 2C8, ainsi qu'à de nombreuses autres isoenzymes dans une moindre mesure. Par ailleurs, ni la *rosiglitazone*, ni la *pioglitazone* n'inhibent les isoenzymes du cytochrome P450. Elles n'ont pas d'effet inducteur enzymatique.

4-1-7-2



Profil d'effets indésirables des glitazones

Le profil d'effets indésirables de la *rosiglitazone* et de la *pioglitazone* est principalement constitué de :

- céphalées, sensations vertigineuses ;
- troubles digestifs ;
- crampes et myalgies ;
- rétentions d'eau et de sodium, qui exposent à des œdèmes (et à des prises de poids), à des anémies par hémodilution, voire à des insuffisances cardiaques ;
- augmentations du poids par augmentation de la masse grasse ;
- urticaires et angioœdèmes ;
- fractures osseuses chez des femmes ;
- œdèmes maculaires avec diminution de l'acuité visuelle ;
- infarctus du myocarde avec la *rosiglitazone* ;
- hypercholestérolémies avec la *rosiglitazone* ;

- hématuries, augmentations de la fréquence des cancers de la vessie avec la *pioglitazone* ;
- atteintes hépatiques ;
- etc.

4-1-7-3

Addition de risques d'œdèmes par rétention de sodium et d'eau

Les glitazones exposent à des rétentions de sodium et d'eau. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les principaux médicaments qui causent ou aggravent une rétention d'eau et de sodium sont :

- des inhibiteurs calciques surtout du groupe des dihydropyridines : l'*amlodipine*, la *félodipine*, l'*isradipine*, la *lacidipine*, la *lercanidipine*, la *manidipine*, la *nicardipine*, la *nifédipine*, la *nimodipine*, la *nitrendipine* par leur effet vasodilatateur ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'*aspirine* à forte dose par leur effet rénal ;
- les opioïdes ;
- des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes à forte dose, le *tétracosactide*, un analogue de la corticotropine hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénaliennes ;
- des hypoglycémiantes : la *pioglitazone*, et pour rappel la *rosiglitazone* ;
- les estrogènes et les progestatifs ;
- des antiestrogènes : le *tamoxifène*, le *torémifène* ;
- des antiandrogènes : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide* ;
- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiraterone*.

D'autre part, certains médicaments contiennent des quantités de sodium dont il faut tenir compte dans le régime hyposodé, notamment les formes effervescentes. Par exemple, un comprimé d'Efferalgan[®] 500 mg (à base de *paracétamol*) contient 412 mg de sodium, un sachet de Spagulax[®] poudre effervescente (à base d'*ispaghul*) contient 120 mg de sodium.

+ Lire la fiche E22b "Œdèmes et rétentions hydrosodées médicamenteuses en bref"

4-1-7-4

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C8

Le *gemfibrozil*, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450, cause une augmentation des concentrations plasmatiques de *rosiglitazone* et de *pioglitazone* et expose à une augmentation de leurs effets dose-dépendants.

Le *paclitaxel* et la *rosiglitazone* empruntent la même voie métabolique de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450, et une interaction d'ordre pharmacocinétique est théoriquement possible, sans conséquence clinique établie.



Mesure à prendre. Mieux vaut ne pas associer le *gemfibrozil* avec une glitazone. Les glitazones n'ont pas de place dans le traitement du diabète de type 2, mieux vaut préférer un hypoglycémiant mieux éprouvé et bien peser l'intérêt du fibraté.

4-1-7-5

Et aussi

● **Rosiglitazone + insuline : risque augmenté d'insuffisance cardiaque.** Dans un essai clinique comparatif, l'association de la *rosiglitazone* avec l'*insuline* a multiplié par 4 l'incidence des insuffisances cardiaques.

● **Glitazones : sensibles aux inducteurs enzymatiques.** Les glitazones sont sensibles aux inducteurs enzymatiques.

+ Lire la fiche P2 "Les inducteurs enzymatiques en bref"

● **Kétoconazole : concentrations plasmatiques de la rosiglitazone augmentées.** Le *kétoconazole* augmente la demi-vie d'élimination et la concentration plasmatiques de la *rosiglitazone*.

4-1-8

Patients sous **répaglinide**

Comme les sulfamides hypoglycémiantes, le *répaglinide* stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas. Le *répaglinide* n'appartient pas au groupe chimique des sulfamides hypoglycémiantes, et il semble se lier à un récepteur différent des cellules bêta des îlots de Langerhans.

Le *répaglinide* est un hypoglycémiant pour lequel aucun bénéfice en termes de prévention des complications du diabète n'a été démontré.

+ Lire la section 4-1-1 "Des médicaments modifient la glycémie"

+ Lire la section 4-1-11 "Associations d'hypoglycémiantes"

4-1-8-1



Éléments du métabolisme du répaglinide

Le *répaglinide* est presque totalement métabolisé, et aucun métabolite n'a d'activité hypoglycémiant. In vitro, le *répaglinide* est métabolisé par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 2C8 du cytochrome P450. Les données cliniques sont limitées.

4-1 ■ Patients diabétiques

4-1-8-2



Profil d'effets indésirables du répaglinide

Le profil d'effets indésirables du *répaglinide* est principalement constitué de :

- hypoglycémies : aussi fréquentes qu'avec les sulfamides hypoglycémiantes ;
- troubles digestifs ;
- réactions d'hypersensibilité cutanées ;
- atteintes hépatiques ;
- etc.

4-1-8-3

Des médicaments augmentent l'effet hypoglycémiant du répaglinide

● **Gemfibrozil : hypoglycémies.** Des hypoglycémies aux conséquences cliniques graves ont été rapportées lors de l'association de *gemfibrozil* avec le *répaglinide*. Le mécanisme est une interaction d'ordre pharmacocinétique. Le *gemfibrozil* est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450. Chez des volontaires sains, la demi-vie d'élimination plasmatique du *répaglinide* est passée de 1,3 heure à 3,7 heures, et sa concentration plasmatique évaluée à partir de l'aire sous la courbe a été multipliée par environ 8 par le *gemfibrozil*.

Avec les autres fibrates, des observations d'interaction avec le *répaglinide* ne sont pas rapportées.



Mesure à prendre. Mieux vaut ne pas associer le *gemfibrozil* avec le *répaglinide*, préférer un hypoglycémiant mieux éprouvé, et bien peser l'intérêt du fibrate.

● **Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C8 : hypoglycémies.** Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450 augmentent les concentrations plasmatiques du *répaglinide* et donc son effet hypoglycémiant.

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450 sont principalement :

- un fibrate : le *gemfibrozil* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrelor* ;
- un antibiotique : le *triméthoprim* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sorafénib* ;
- d'autres antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *pazopanib*, le *lapatinib* ;
- un immunodépresseur : le *térfilunomide* ;
- un chélateur : le *déférasirox* ;
- un inhibiteur de la protéase du HIV : l'*atazanavir* ;
- etc.

➔ Lire la fiche P1 "Le cytochrome P450 en bref"

● **Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 : hypoglycémies à prévoir.** Chez des volontaires sains, la *clarithromycine*, l'*itraconazole* et le *kétoconazole*, des inhibiteurs de l'iso-

enzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, ont augmenté l'aire sous la courbe d'élimination plasmatique du *répaglinide*. On connaît mal les conséquences cliniques de ces interactions. Il y a peu de données sur les autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4. On peut s'attendre à ce que des médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 augmentent l'effet hypoglycémiant du *répaglinide* avec survenue d'hypoglycémies.

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont principalement :

- des médicaments cardiovasculaires : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *ranolazine* ;
- des antibiotiques : la plupart des macrolides, dont la *télithromycine*, sauf la *spiramycine* ; et probablement l'*acide fusidique* ;
- des antifongiques azolés : le *fluconazole*, l'*itraconazole*, le *kétoconazole*, le *miconazole*, le *posaconazole*, le *voriconazole* ;
- des antiparasitaires : le *triclabendazole*, la *pipéraquine* ;
- des antirétroviraux : l'*atazanavir*, le *darunavir*, la *délavirdine*, le *fosamprénavir*, l'*indinavir*, le *nelfinavir*, le *ritonavir*, le *tipranavir* ; ainsi que des inhibiteurs enzymatiques parfois associés : le *cobicistat* ;
- des antiviraux : le *bocéprévir*, le *télaprévir*, le *siméprévir*, le *lédipasvir* ;
- un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *nilotinib*, l'*imatinib*, le *pazopanib*, le *lapatinib* ;
- un autre anticancéreux : probablement l'*éribuline* ;
- un antiandrogène non stéroïdien : le *bicalutamide* ;
- un androgène : le *danazol* probablement ;
- des antiémétiques : l'*aprépitant*, et son précurseur le *fosaprépitant* ;
- des antiépileptiques : le *stiripentol*, le *lacosamide* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrelor* ;
- le jus de pamplemousse ;
- et à un moindre degré, un antidépresseur : la *fluoxétine* ;
- etc.

➔ Lire la fiche P1 "Le cytochrome P450 en bref"



Mesure à prendre. Mieux vaut éviter l'association du *répaglinide* avec un des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4, en préférant une alternative à cet inhibiteur, ou un autre hypoglycémiant oral. Si l'association est choisie malgré les risques et après information du patient, mieux vaut assurer une surveillance clinique et des glycémies.

● **Ciclosporine : hypoglycémies.** La *ciclosporine* augmente les concentrations plasmatiques du *répaglinide* et ses effets hypoglycémiantes.



Mesure à prendre. Mieux vaut ne pas associer le *répaglinide* avec la *ciclosporine* ; et choisir un hypoglycémiant mieux évalué.

4-1-8-4

Inducteurs enzymatiques : effets du répaglinide diminués

Les inducteurs enzymatiques accélèrent le métabolisme du *répaglinide* et diminuent son effet hypoglycémiant, qui est au contraire augmenté à l'arrêt des inducteurs.

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement :

- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne*, la *primidone*, le *rufinamide* ;
- des antibactériens : la *rifabutine*, la *rifampicine* ;
- des antirétroviraux, y compris quelques-uns qui ont aussi un effet inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450 : l'*éfavirenz*, l'*étravirine*, le *lopinavir*, le *nelfinavir*, la *névirapine*, le *ritonavir* ; l'*elvitégravir* est un inducteur faible de l'isoenzyme du CYP 2C9 ;
- un antidépresseur : le *millepertuis* ;
- un antiandrogène : l'*enzalutamide* ;
- un vasodilatateur : le *bosentan*.

Le tabac est un inducteur enzymatique. Il induit notamment l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. L'alcool en prise chronique est inducteur enzymatique.

➔ Lire la fiche P2 "Les inducteurs enzymatiques en bref"

4-1-9

Patients sous sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine ou alogliptine

La *sitagliptine*, la *vildagliptine*, la *saxagliptine*, la *linagliptine* et l'*alogliptine* sont des inhibiteurs de la dipeptidyl dipeptidase 4 (DPP-4), enzyme du catabolisme des incrétines, hormones intestinales qui stimulent la sécrétion postprandiale d'*insuline*. La DPP-4 est similaire à la protéine CD26 présente à la surface des lymphocytes, dont elle module la fonction.

Chez les patients diabétiques de type 2, l'effet des gliptines sur l'hémoglobine glyquée est modeste. Les éventuels bénéfices cliniques à long terme sont inconnus et les effets indésirables, notamment d'un traitement prolongé, sont mal cernés. Les gliptines ont une balance bénéfices-risques défavorable.

Le profil d'effets indésirables de la *saxagliptine* est moins favorable que celui des autres gliptines avec notamment de nombreuses interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique.

4-1-9-1



Éléments du métabolisme de la sitagliptine, de la vildagliptine, de la saxagliptine, de la linagliptine et de l'alogliptine

La *sitagliptine* est principalement éliminée dans les urines sous forme inchangée et elle subit une excrétion tubulaire active. Elle est un des substrats des transporteurs d'anions organiques (OAT).

Elle n'est que peu ou pas métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 et n'a pas d'influence connue sur ce système enzymatique. La *sitagliptine* est un substrat de la glycoprotéine P et un inhibiteur faible de la glycoprotéine P.

La *vildagliptine* est métabolisée et éliminée par le rein en grande partie sous forme de métabolites inactifs. Elle n'est que peu ou pas métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450. Les systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme de la *vildagliptine* ne paraissent pas saturables et des interactions ne sont pas connues.

La *saxagliptine* est métabolisée par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 3A5 du cytochrome P450 et éliminée par le rein en partie sous forme active. La *saxagliptine* est un substrat de la glycoprotéine P.

La *linagliptine* est un substrat de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P.

L'*alogliptine* est éliminée par le rein sous forme inchangée.

4-1-9-2



Profil d'effets indésirables de la sitagliptine, de la vildagliptine, de la saxagliptine, de la linagliptine et de l'alogliptine

Le profil d'effets indésirables des gliptines est encore mal connu. Certains effets indésirables des gliptines qui sont des inhibiteurs du catabolisme des incrétines sont communs avec l'*exénatide*, le *liraglutide* et le *lixénatide*, des agonistes des récepteurs du GLP-1. Le GLP-1 est une hormone de la famille des incrétines.

Les profils d'effets indésirables de la *sitagliptine*, de la *vildagliptine*, de la *saxagliptine*, de la *linagliptine* et de l'*alogliptine* sont principalement constitués de :

- réactions d'hypersensibilité graves dont des anaphylaxies et des syndromes de Stevens-Johnson ;
- céphalées ;
- nausées et constipations ;
- augmentations de la créatininémie, insuffisances rénales ;
- infections, notamment urinaires et des voies respiratoires hautes ;

Et aussi :

- dépressions ;
- myalgies ;
- œdèmes périphériques ;
- éruptions cutanées, pemphigoïdes bulleuses ;

- pancréatites ;
- atteintes hépatiques avec la *saxagliptine* et l'*alogliptine* ;
- obstructions intestinales ;
- etc.

Des cancers du pancréas ont été rapportés sous *sitagliptine*.

La *vildagliptine* expose à des atteintes hépatiques et des troubles de la conduction intracardiaque.

La *saxagliptine* expose à des lymphopénies. Un risque accru de fractures osseuses est vraisemblable sous *saxagliptine*.

Dans un vaste essai, un surcroît d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec la *saxagliptine* a été observé chez des patients à risque cardiovasculaire élevé par rapport au placebo.

4-1-9-3

Médicaments néphrotoxiques : accumulation de sitagliptine, de saxagliptine et d'alogliptine

La *sitagliptine*, la *saxagliptine* et l'*alogliptine* sont éliminées sous forme active par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation de *sitagliptine*, de *saxagliptine* et d'*alogliptine*, et donc un risque accru d'effets indésirables dose-dépendants.

➔ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

● Des médicaments exposent à des insuffisances rénales fonctionnelles : diurétiques, AINS, IEC, sartans et aliskirène. Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle. Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine, exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes.

Les diurétiques provoquent une natriurèse élevée qui cause une hypovolémie et ainsi une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les AINS, par leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, diminuent la perfusion rénale chez les personnes dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines : en cas par exemple d'hypovolémie, de déshydratation, d'insuffisance cardiaque, de sténose de l'artère rénale.

Les IEC, les sartans et l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine, inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire.

➔ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

● D'autres médicaments exposent à des insuffisances rénales organiques. De très nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique. Ce sont surtout :

- des antibiotiques : les aminosides, la *vancomycine*, la *téicoplanine*, la *télavancine*,

la *céfalotine*, les polymyxines telles que la *colistine*, les fluoroquinolones, les sulfamides notamment l'association *sulfaméthoxazole* + *triméthoprime*, alias *cotrimoxazole* ;

– des antifongiques : l'*amphotéricine B*, le *voriconazole* ;

– des antiviraux : le *ténofovir*, l'*adéfovir*, l'*aciclovir*, le *ganciclovir*, le *cidofovir*, le *foscarnet* ;

– un antiparasitaire : la *pentamidine* ;

– des cytotoxiques dérivés du platine : le *carboplatine*, le *cisplatine*, l'*oxaliplatine* ;

– des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sorafénib* ;

– d'autres anticancéreux : l'*ifosfamide*, le *raltitrexed*, l'*éribuline*, le *cabazitaxel*, l'*al-desleukine* ;

– des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;

– les immunoglobulines intraveineuses, notamment les préparations contenant du saccharose ;

– des chélateurs : le *déférasirox*, la *déféroxamine* ;

– un agent osmotique : le *mannitol* ;

– un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;

– les produits de contraste iodés ;

– un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;

– des hypolipémiants : les fibrates ;

– des hypoglycémiantes : l'*exénatide*, le *liraglutide* ;

– etc.

Insuffisance rénale par réaction d'hypersensibilité

Parfois, certains médicaments causent des lésions organiques rénales et une insuffisance rénale aiguë sans lien avec la dose et sans facteur de prédisposition. On évoque un mécanisme d'hypersensibilité, ce qui rend sa prévention difficile. Ces réactions associent souvent des signes généraux (fièvre, éruption cutanée, etc.) à une néphropathie.

Des médicaments causent des insuffisances rénales secondaires. Par exemple, à la suite d'une rhabdomyolyse due à une statine ou un fibraté ; suite à une lyse tumorale liée à des cytotoxiques ; etc.

➔ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

4-1-9-4

Compétition pour l'excrétion tubulaire rénale de la sitagliptine

La *sitagliptine* subit une excrétion tubulaire active. C'est un substrat des transporteurs des anions organiques (OAT). Son association avec un inhibiteur des OAT expose à une compétition avec augmentation de ses concentrations plasmatiques et de ses effets indésirables dose-dépendants.

Les médicaments inhibiteurs des transporteurs d'anions organiques (OAT et OATP) sont surtout :

4-1 ■ Patients diabétiques

- un médicament utilisé dans la goutte : le *probenécide* ;
- un médicament cardiovasculaire : la *dronédarone* ;
- un agoniste de la thrombopoïétine : l'*eltrombopag* ;
- des antibiotiques : l'*érythromycine*, le *cef-tobiprole* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *térfunomide* ;
- un antituberculeux : la *rifampicine* ;
- un inhibiteur enzymatique parfois associé avec des antirétroviraux : le *cobicistat* ;
- des antiviraux : le *siméprévir*, le *daclatasvir* ;
- un médicament utilisé dans les troubles de l'érection : le *sildénafil* ;
- pour rappel, un dérivé de l'ergot de seigle : la *dihydroergotoxine* ;
- etc.

Le jus de pamplemousse exerce un effet inhibiteur des OAT.

➔ Lire la fiche P6 "Des systèmes de transport d'anions ou de cations organiques en bref"

4-1-9-5

Addition d'effets dépresseurs de la conduction cardiaque avec la vildagliptine

La *vildagliptine* expose à des troubles de la conduction intracardiaque. Son association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Mieux vaut choisir un hypoglycémiant mieux évalué et qui n'expose pas à ce risque.

Mieux vaut choisir un hypoglycémiant mieux évalué et qui n'expose pas à ce risque.

Mieux vaut choisir un hypoglycémiant mieux évalué et qui n'expose pas à ce risque.

- des antiarythmiques de diverses classes ; (classe I) la *cibenzoline*, le *disopyramide*, le *flécaïnide*, la *propafénone*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine* ; (classe Ib) la *mexilétine*, la *phénytoïne* intraveineuse, la *fosphénytoïne* ; (classe III) l'*amiodarone*, la *dronédarone*, l'*ibutilide*, le *sotalol* ; et aussi l'*adénosine*, le *vernakalant* ;
- un antipaludique : la *quinine* (apparentée à la *quinidine*) ;
- des antihypertenseurs centraux tels que la *moxonidine*, la *clonidine* ;
- les bêtabloquants ;
- la *digoxine* ;
- des inhibiteurs calciques bradycardisants : le *diltiazem*, le *vérapamil* ;
- un médicament utilisé dans l'angor : l'*ivabradine*.

4-1-9-6

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 : accumulation de saxagliptine et de linagliptine

La *saxagliptine* et la *linagliptine* sont métabolisées principalement par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Leur association avec un inhibiteur de l'isoen-

zyme CYP 3A4 du cytochrome P450 expose à une surdose.

- Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont principalement :
 - des médicaments cardiovasculaires : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *ranolazine* ;
 - des antibiotiques : la plupart des macrolides, dont la *télithromycine*, sauf la *spiramycine* ; l'association *dalfopristine* + *quinupristine* ; et probablement l'*acide fusidique* ;
 - des antifongiques azolés : le *fluconazole*, l'*itraconazole*, le *kétoconazole*, le *miconazole*, le *posaconazole*, le *voriconazole* ;
 - des antiparasitaires : le *triclabendazole*, la *pipéraquine* ;
 - des antirétroviraux : l'*atazanavir*, le *darunavir*, la *délavirdine*, le *fosamprénavir*, l'*indinavir*, le *nelfinavir*, le *ritonavir*, le *tipranavir* ; ainsi que des inhibiteurs enzymatiques parfois associés : le *cobicistat* ;
 - des antiviraux : le *bocéprévir*, le *télaprévir*, le *siméprévir*, le *lédipasvir* ;
 - un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
 - des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *nilotinib*, l'*imatinib*, le *pazopanib*, le *lapatinib* ;
 - un autre anticancéreux : probablement l'*éribuline* ;
 - un antiandrogène non stéroïdien : le *bicalutamide* ;
 - un androgène : le *danazol* probablement ;
 - des antiémétiques : l'*aprépitant*, et son précurseur le *fosaprépitant* ;
 - des antiépileptiques : le *stiripentol*, le *lacosamide* ;
 - un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrelor* ;
 - le jus de pamplemousse ;
 - et à un moindre degré, un antidépresseur : la *fluoxétine* ;
 - etc.

➔ Lire la fiche P1 "Le cytochrome P450 en bref"

4-1-9-7

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A5 : effets de la saxagliptine augmentés

La *saxagliptine* est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A5 du cytochrome P450, ce qui fait prévoir de nombreuses interactions d'ordre pharmacocinétique quand elle est associée avec un inhibiteur de cette isoenzyme. Les interactions entraînent une accumulation de *saxagliptine*.

- Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A5 du cytochrome P450 sont principalement :
 - un antibiotique : l'*érythromycine* ;
 - un antifongique azolé : le *kétoconazole* ;
 - des antiviraux : le *bocéprévir*, le *télaprévir* ;
 - etc.

➔ Lire la fiche P1 "Le cytochrome P450 en bref"

4-1-9-8

Inhibiteurs de la glycoprotéine P : accumulation de sitagliptine, de saxagliptine et de linagliptine

La *sitagliptine*, la *saxagliptine* et la *linagliptine* sont des substrats de la glycoprotéine P, ce qui fait prévoir leur accumulation quand elles sont associées avec un inhibiteur de la glycoprotéine P.

Les inhibiteurs de la glycoprotéine P sont principalement :

- des inhibiteurs calciques : le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *nicardipine*, le *bépridil* ;
- des antiarythmiques : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine*, la *propafénone* ;
- une statine : l'*atorvastatine* ;
- des antiagrégants plaquettaires : le *dipyridamole*, le *ticagrelor* ;
- un hypolipidémiant : le *lomitapide* ;
- un antiangoreux : la *ranolazine* ;
- un agoniste-antagoniste des récepteurs de la progestérone : l'*ulipristal* ;
- des antibiotiques macrolides : la *clarithromycine*, l'*érythromycine*, la *fidaxomicine* ;
- des antifongiques azolés : l'*itraconazole*, le *kétoconazole* ;
- des antirétroviraux : le *ritonavir*, le *saquinavir*, la *rilpivirine* ; ainsi qu'un inhibiteur enzymatique parfois associé avec des antirétroviraux, le *cobicistat* ;
- des antiviraux : le *siméprévir*, le *daclatasvir*, le *lédipasvir*, le *télaprévir*, le *bocéprévir* ;
- un immunodépresseur : la *ciclosporine* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *lapatinib*, le *vandétanib*, l'*axitinib*, le *crizotinib*, le *bosutinib*, le *ponatinib*, le *cabozantinib*, le *régorafénib* ;
- d'autres anticancéreux : l'*éribuline*, le *vémurafénib* ;
- un antiandrogène : l'*enzalutamide*, peut-être ;
- un antiépileptique : la *rétigabine* ;
- un médicament utilisé dans la muco-viscidose : l'*ivacaftor* ;
- un antalgique cannabinoïde : le *cannabidiol* ;
- et à un moindre degré, un médicament de l'incontinence urinaire : le *mirabégron*.

La plupart des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

➔ Lire la fiche P1a "Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450"

➔ Lire la fiche P5 "La glycoprotéine P en bref"

4-1-9-9

Inducteurs enzymatiques : effets de la saxagliptine et de la linagliptine diminués

La *saxagliptine* et la *linagliptine* sont sensibles aux inducteurs enzymatiques, avec une diminution de leurs effets pendant l'association avec un inducteur enzymatique et une augmentation de leurs effets après l'arrêt de l'inducteur.

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement :

- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne*, la *primidone*, le *rufinamide* ;
- des antibactériens : la *rifabutine*, la *rifampicine* ;
- des antirétroviraux, y compris quelques-uns qui ont aussi un effet inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450 : l'*éfavirenz*, l'*étravirine*, le *lopinavir*, le *nelfinavir*, la *névirapine*, le *ritonavir* ; l'*elvitégravir* est un inducteur faible de l'isoenzyme du CYP 2C9 ;
- un antidépresseur : le *millepertuis* ;
- un antiandrogène : le *enzalutamide* ;
- un vasodilatateur : le *bosentan*.

Le tabac est un inducteur enzymatique. Il induit notamment l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. L'alcool en prise chronique est inducteur enzymatique.

+ Lire la fiche P2 "Les inducteurs enzymatiques en bref"

4-1-9-10

Addition de risques de pancréatite

La *sitagliptine*, la *linagliptine*, la *vildagliptine*, la *saxagliptine* et l'*alogliptine* exposent à des pancréatites. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure ce risque.

De nombreux médicaments exposent à des pancréatites aiguës, parmi lesquels principalement :

- un anti-infectieux : l'association *sulfaméthoxazole* + *triméthoprime* (alias *cotrimoxazole*) ;
- des immunodépresseurs : l'*azathioprine*, la *mercaptopurine* ;
- un antihypertenseur : le *furosémide* ;
- un médicament utilisé dans le traitement des cancers : l'*asparaginase* ;
- un antitumoral inhibiteur de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sorafénib* ;
- des hypolipémiants : l'*ézétimibe*, les statines ;
- des hypoglycémisants stimulant la sécrétion d'insuline : l'*exénatide*, le *liraglutide*, le *lixisénatide*, la *linagliptine*, la *sitagliptine*, la *saxagliptine*, la *vildagliptine*, l'*alogliptine* ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- un médicament utilisé dans l'obésité : l'*orlistat* ;
- un antiépileptique : l'*acide valproïque* ;
- un antirétroviral : l'*enfuvirtide* ;
- un antiviral : la *ribavirine* ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine*.

Les médicaments qui entraînent des hyperlipidémies exposent à des pancréatites aiguës.

+ Lire la fiche E6b "Pancréatites aiguës médicamenteuses en bref"

4-1-10



Patients sous **dapagliflozine** ou **canagliflozine**

La *dapagliflozine* et la *canagliflozine* sont des inhibiteurs d'un transporteur du glucose qui augmente l'élimination de glucose dans les urines, ce qui tend à diminuer la glycémie. Elles n'ont pas été évaluées en termes de complications cliniques du diabète. Leurs effets indésirables sont disproportionnés en l'absence de bénéfices démontrés.

Leur balance bénéfices-risques est défavorable.

4-1-10-1



Éléments du métabolisme de la **dapagliflozine** et de la **canagliflozine**

La *dapagliflozine* est transformée en métabolites inactifs par glucuroconjugaison, par l'intermédiaire de l'isoenzyme UGT1A9. Environ 75 % de la dose est excrétée dans les urines. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 13 heures.

La *canagliflozine* est glucuroconjuguée par les isoenzymes UGT1A9 et UGT2B4. La *canagliflozine* est un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P. Environ un tiers de la dose est excrétée dans les urines. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 10 à 13 heures.

4-1-10-2



Profil d'effets indésirables de la **dapagliflozine** et de la **canagliflozine**

Le profil d'effets indésirables de la *dapagliflozine* et de la *canagliflozine*, encore mal connu, est principalement constitué de :

- hypotensions artérielles (liées à une augmentation de la diurèse et à une hypovolémie) ;
- infections urinaires et génitales, vulvovaginites et balanites (liées à la présence de sucre dans les urines) ;
- insuffisances rénales ;
- acidocétoses ;
- augmentations de l'hématocrite avec ses risques thromboemboliques (liées à l'hypovolémie) ;
- un doute sur une augmentation des cancers de la vessie, du sein et de la prostate ;
- un doute sur une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires en début de traitement ;
- un doute sur des fractures liées à des troubles de la minéralisation osseuse ;
- etc.

Pendant la grossesse, la *dapagliflozine* expose le fœtus à une toxicité rénale.

4-1-10-3

Médicaments néphrotoxiques : accumulation de **dapagliflozine** et de **canagliflozine**

La *dapagliflozine* et la *canagliflozine* sont éliminées par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation de *dapagliflozine* et de *canagliflozine*, et donc un risque accru d'effets indésirables dose-dépendants.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

● Des médicaments exposent à une **insuffisance rénale fonctionnelle** : diurétiques, AINS, IEC, sartans et aliskirène.

Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle. Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine, exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes.

Les diurétiques provoquent une natriurèse élevée qui cause une hypovolémie et ainsi une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les AINS, par leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, diminuent la perfusion rénale chez les personnes dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines : en cas par exemple d'hypovolémie, de déshydratation, d'insuffisance cardiaque, de sténose de l'artère rénale.

Les IEC, les sartans et l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine, inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire.

+ Lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref"

● D'autres médicaments exposent à une **insuffisance rénale organique**. De très nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique. Ce sont surtout :

- des antibiotiques : les aminosides, la *vancomycine*, la *téicoplanine*, la *télavancine*, la *céfalotine*, les polymyxines telles que la *colistine*, les fluoroquinolones, les sulfamides notamment l'association *sulfaméthoxazole* + *triméthoprime*, alias *cotrimoxazole* ;
- des antifongiques : l'*amphotéricine B*, le *voriconazole* ;
- des antiviraux : le *ténofovir*, l'*adéfovir*, l'*aciclovir*, le *ganciclovir*, le *cidofovir*, le *foscarnet* ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine* ;
- des cytotoxiques dérivés du platine : le *carboplatine*, le *cisplatine*, l'*oxaliplatine* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sorafénib* ;
- d'autres anticancéreux : l'*ifosfamide*, le *raltitrexed*, l'*éribuline*, le *cabazitaxel*, l'*aldesleukine* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;

4-1 ■ Patients diabétiques

- les immunoglobulines intraveineuses, notamment les préparations contenant du saccharose ;
- des chélateurs : le *déférasirox*, la *déféroxamine* ;
- un agent osmotique : le *mannitol* ;
- un “stabilisant” de l’humeur : le *lithium* ;
- les produits de contraste iodés ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- des hypolipémiants : les fibrates ;
- des hypoglycémisants : l’*exénatide*, le *liraglutide* ;
- etc.

Insuffisance rénale par réaction d’hypersensibilité. Parfois, certains médicaments causent des lésions organiques rénales et une insuffisance rénale aiguë sans lien avec la dose et sans facteur de prédisposition. On évoque un mécanisme d’hypersensibilité, ce qui rend sa prévention difficile. Ces réactions associent souvent des signes généraux (fièvre, éruption cutanée, etc.) à une néphropathie.

Des médicaments causent des insuffisances rénales secondaires. Par exemple, à la suite d’une rhabdomyolyse due à une statine ou un fibrate ; suite à une lyse tumorale liée à des cytotoxiques ; etc.
 + Lire la fiche P4 “Rein et médicaments en bref”

4-1-10-4

Inhibiteurs des UDP-glucuronyl-transférases : effets de la dapagliflozine et de la canagliflozine augmentés

La *dapagliflozine* et la *canagliflozine* sont glucuronocconjuguées, par l’intermédiaire de l’isoenzyme UGT1A9. Les médicaments qui inhibent la glucuronocconjugaion exposent à une augmentation des effets dose-dépendants de la *dapagliflozine* et de la *canagliflozine*.

- Les médicaments inhibiteurs des UDP-glucuronyltransférases sont principalement :
 - un immunodépresseur : le *tacrolimus* ;
 - des antitumoraux macrolides : l’*érythromycine*, la *clarithromycine* ;
 - un médicament utilisé dans la goutte : le *probenécide* ;
 - des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment le *sorafénib* ;
 - d’autres antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : l’*imatinib*, le *dasatinib*, l’*erlotinib*, le *lapatinib*, le *nilotinib*, le *régorafénib* ;
 - des antifongiques azolés : le *kétoconazole*, le *fluconazole* ;
 - des hypolipémiants : le *gemfibrozil*, l’*ézétimibe* ;
 - des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : le *naproxène*, l’*indométacine*, l’*acide méfénamique*, l’*acide niéfumique* ;
 - un antiparasitaire : l’*atovaquone* ;

- des antiviraux : l’*atazanavir*, le *lédipasvir* ;
- etc.

+ Lire la fiche P7 “Glucuronocconjugaion des médicaments en bref”

4-1-10-5

Digoxine et autres substrats de la glycoprotéine P : effets augmentés par la canagliflozine

La *digoxine* est un substrat de la glycoprotéine P, dont la *canagliflozine* est un inhibiteur : la *canagliflozine* augmente modérément la *digoxinémie*.

- Les médicaments substrats de la glycoprotéine P sont surtout :
 - des cytotoxiques anthracyclines : la *dau-norubicine*, la *doxorubicine* ;
 - un inhibiteur de la topoisomérase II dérivé de la podophyllostoxine : l’*étoposide* ;
 - un cytotoxique taxane : le *paclitaxel* ;
 - des cytotoxiques vinca-alcaloïdes : la *vinblastine*, la *vincristine* ;
 - des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *pazopanib*, l’*erlotinib*, l’*afatinib*, le *lapatinib*, le *nilotinib*, le *crizotinib*, le *bosutinib* ;
 - d’autres anticancéreux : la *trabectédine*, le *vémurafénib*, l’*éribuline*, le *lénalidomide*, le *pomalidomide*, le DM1 dans l’association *trastuzumab emtansine*, le *vismodégib* ;
 - un bradycardisant : la *digoxine* ;
 - un antibiotique : la *fidaxomicine* ;
 - des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l’*évérolimus* ;
 - un médicament utilisé dans la goutte : la *colchicine* ;
 - des hypoglycémisants : la *sitagliptine*, la *saxagliptine*, la *linagliptine* ;
 - des anticoagulants : le *rivaroxaban*, l’*apixaban*, le *dabigatran*, et un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
 - un inhibiteur de la rénine : l’*aliskirène* ;
 - la *ranolazine* ;
 - des antirétroviraux : le *ritonavir*, le *saquinavir*, le *maraviroc* ;
 - des antiviraux : le *siméprévir*, le *sofosbuvir*, le *daclatasvir*, le *lédipasvir*, le *bocéprévir*, le *télaprévir* ;
 - un alphabloquant : la *silodosine* ;
 - des antihistaminiques H1 : la *fexofénadine*, la *bilastine* ;
 - un antifongique : le *posaconazole* ;
 - un bêta-2 stimulant : l’*indacatérol* ;
 - un opioïde : le *lopéramide* ;
 - un neuroleptique : la *palipéridone* ;
 - un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT4 utilisé dans la constipation : le *prucalopride* ;
 - un vasodilatateur utilisé dans l’hypertension artérielle pulmonaire : le *riociguat* ;

Beaucoup de médicaments substrats de l’isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont aussi des substrats de la glycoprotéine P.

+ Lire la fiche P5 “La glycoprotéine P en bref”

4-1-10-6

Addition de risques de déplétion volémique et de déshydratation

La *dapagliflozine* et la *canagliflozine* exposent à une augmentation de la diurèse et une déplétion volémique. L’association avec un autre médicament ayant cet effet majore ce risque.

Les médicaments qui exposent à une hypovolémie ou une déshydratation sont principalement :

- les diurétiques de l’anse : le *bumétanide*, le *furosémide*, le *pirétanide*, le *torasémide* ;
- les diurétiques thiazidiques et apparentés : le *bendrofluméthiazide*, la *chlortalidone*, l’*hydrochlorothiazide*, l’*indapamide* ;
- les diurétiques hyperkaliémisants : l’*amiloride*, la *canrénone*, le *canrénoate de potassium* (un métabolite de la *spironolactone*), l’*éplérénone*, la *spironolactone*, le *triamtèrene* ;
- les diurétiques inhibiteurs de l’anhydrase carbonique, tels que l’*acétazolamide*, utilisés dans l’hypertension intraoculaire ;
- des hypoglycémisants : la *dapagliflozine*, la *canagliflozine* ;
- des antiépiléptiques inhibiteurs de l’anhydrase carbonique : le *topiramate* et le *zonisamide* ;
- etc.

4-1-10-7

Addition de risques d’hypotension artérielle

La *dapagliflozine* et la *canagliflozine* exposent à des hypotensions artérielles. L’association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Divers médicaments diminuent la pression artérielle et exposent à une hypotension artérielle notamment orthostatique.

Pour certains médicaments, l’effet anti-hypertenseur est utilisé en traitement de l’hypertension artérielle :

- les diurétiques thiazidiques ;
- les inhibiteurs de l’enzyme de conversion ;
- les inhibiteurs calciques ;
- les antagonistes de l’angiotensine II alias sartans ;
- certains bêtabloquants ;
- les antihypertenseurs d’action centrale ;
- les alphabloquants ;
- etc.

Pour d’autres médicaments, l’hypotension est un effet indésirable :

- les antidépresseurs imipraminiques ;
- la *lévodopa* et les agonistes dopaminergiques : l’*apomorphine*, la *bromocriptine*, la *cabergoline*, le *lisuride*, le *pergolide*, le *pramipexole*, le *ropinirole*, la *rotigotine* ;
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) B : la *sélégiline*, la *rasagiline* ;
- les neuroleptiques du fait de leur effet alphabloquant ;
- un myorelaxant, utilisé aussi dans l’alcoolodépendance : le *baclofène* ;
- des antiarythmiques : le *vernakalant* ; l’*adénosine* ;

– des hypoglycémisants : la *dapagliflozine*, la *canagliflozine* ;
 – un hyperglycémiant : le *diazoxide* ;
 – un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation prématurée : la *dapoxétine*.

L'alcool en prise aiguë abaisse la pression artérielle.

Les médicaments vasodilatateurs qui causent ou aggravent une hypovolémie ou une déshydratation abaissent la pression artérielle.

➔ Lire la fiche E2h "Hypotension artérielle médicamenteuse en bref"

4-1-10-8

Addition de risques d'infection urinaire

La *dapagliflozine* et la *canagliflozine* exposent à des infections urinaires. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore ce risque.

Les médicaments qui exposent à des infections urinaires sont principalement :

- des hypoglycémisants : la *dapagliflozine* et la *canagliflozine* (lié à la présence de sucre dans les urines) ;
- les immunodépresseurs ;
- un anticancéreux : la *trastuzumab emtansine* ;
- un médicament de l'incontinence urinaire : le *mirabégron* ;
- etc.

➔ Lire le chapitre 22-2 "Patients ayant une infection urinaire"

4-1-11

Associations d'hypoglycémisants

Certains hypoglycémisants exposent à des hypoglycémies, particulièrement l'*insuline*, les sulfamides hypoglycémisants et le *répaglinide*. Les risques d'hypoglycémie sont majorés quand ces médicaments sont associés à d'autres médicaments hypoglycémisants.

L'association de *pioglitazone* ou de *rosiglitazone* avec l'*insuline* augmente la fréquence des insuffisances cardiaques. Ainsi, dans un essai clinique comparatif, l'association de la *rosiglitazone* avec l'*insuline* a multiplié par 4 l'incidence des insuffisances cardiaques. L'association du *liraglutide* avec l'*insuline* n'a pas d'intérêt démontré en prévention des complications cliniques du diabète, avec des troubles digestifs plus fréquents.

Comprendre et prévoir

Divers éléments permettent de comprendre et d'anticiper les risques d'interactions. Les conséquences cliniques des interactions découlent toujours soit d'une diminution ou d'une augmentation de l'activité thérapeutique du ou des médicaments considérés, soit d'une addition d'effets indésirables.

4-1-12

Utilisation du glucagon

Les patients diabétiques de type 1 sont parfois amenés à recevoir du *glucagon* à l'occasion d'un malaise hypoglycémique tant que l'apport de glucides par voie orale n'est pas possible. Il n'y a pas de risque connu de surdose en cas de réponse insuffisante.

Le *glucagon* augmente la sécrétion d'*insuline* chez les patients diabétiques de type 2, qui gardent une sécrétion d'*insuline* résiduelle, ce qui risque théoriquement d'aggraver l'hypoglycémie, en particulier chez les patients recevant un médicament stimulant la sécrétion d'*insuline*, tel qu'un sulfamide hypoglycémiant ou le *répaglinide*.

Le *glucagon* est un polypeptide produit par les cellules alpha des îlots de Langerhans pancréatiques. Il est hyperglycémiant en mobilisant le glucose par activation de la glycogénolyse hépatique.

Le *glucagon* a une demi-vie d'environ 3 minutes à 6 minutes.

On lui connaît très peu de risques d'interactions. Une augmentation marquée de l'effet anticoagulant des antivitamine K a été observée avec des doses élevées de *glucagon* sur une durée d'au moins deux jours, ce qui est rarement utilisé, dans le diabète en particulier.

**Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction,
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

4-1 ■ Patients diabétiques

Sources documentaires

Les sources documentaires principales, relatives aux interactions des médicaments sont en général peu nombreuses. La méthode de travail que nous adoptons vise à recouper les informations apportées par les principales sources documentaires et la consultation de certaines bases de données.

Pour les interactions, nous effectuons en permanence une veille documentaire des publications signalant des effets indésirables par interactions médicamenteuses. Nous repérons ainsi les publications primaires rapportant des observations d'interactions médicamenteuses, et les publications secondaires, qui synthétisent des publications primaires. Un groupe de travail analyse ces publications pour retenir les plus pertinentes et déterminer si les informations rapportées apportent des éléments nouveaux.

Les dossiers d'évaluation des nouveaux médicaments mis sur le marché sont analysés systématiquement, avec les rapports d'agences du médicament comme source d'information importante de par leur accès aux données brutes d'essais cliniques, ainsi que des résumés des caractéristiques des produits (RCP) des agences du médicament française ou européenne.

Revue Prescrire. Nous disposons aussi du socle construit au fil des années dans *Prescrire* (a). Il contient un ensemble de synthèses et informations de mise à jour, élaboré à partir de recherches documentaires spécifiques, de différents systèmes

de veille des publications sur les médicaments, de la consultation de bases de pharmacovigilance, etc.

Martindale. Le "Martindale - The complete drug reference", ouvrage britannique en anglais, est une autre source documentaire remarquable dans le domaine de la pharmacologie clinique (b). Parmi les multiples informations réunies dans cet ouvrage, on trouve l'essentiel des effets indésirables des médicaments, y compris par interactions médicamenteuses. Une version mise à jour plusieurs fois par an est disponible sur le site www.medicinescomplete.com (accès payant).

Stockley. Le "Stockley", ouvrage britannique en anglais, est aussi une source de référence dans le domaine des interactions médicamenteuses. L'information que délivre cet ouvrage est pondérée, étayée par des références précises. Une version électronique mise à jour plusieurs fois par an est disponible sur le site www.medicinescomplete.com (accès payant).

Sources complémentaires. "UpToDate", traité de médecine en anglais, est une source documentaire dans les domaines de la clinique, de l'évolution naturelle des maladies, de l'épidémiologie (c). Une version électronique mise à jour en continu est disponible sur le site www.uptodate.com (accès payant).

Pour réaliser "Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider", la Rédaction de *Prescrire* s'appuie principalement sur ces 4 sources documentaires majeures (d). Cette méthode permet d'effectuer de nombreux recoupements entre ces sources, et d'autres bases de données ne citant pas les références les étayant : le "Thésaurus des interactions médicamenteuses" mis en ligne par l'Agence française du médicament (ansm.sante.fr), et le British National Formulary, disponible sur le site www.medicinescomplete.com (accès payant).

©Prescrire

a- Les archives de *Prescrire* sont accessibles aux abonnés sur le site www.prescrire.org (et dans la Bibliothèque électronique *Prescrire*).

b- La 34^e édition a été présentée en détail dans le n° 259 de *Prescrire*, pages 229-230.

c- Une analyse d'"UpToDate" a été présentée dans le n° 349 de *Prescrire*, pages 864-866.

d- Dans quelques rares cas, nous avons précisé certains points à partir des résumés des caractéristiques des médicaments.



4 Diabétologie - endocrinologie

4-2 Patients hypothyroïdiens

4-2-1 Des médicaments causent des hypothyroïdies

4-2-2 Patients sous **lévothyroxine**

- 4-2-2-1 Éléments du métabolisme de la lévothyroxine
- 4-2-2-2 Profil d'effets indésirables de la lévothyroxine
- 4-2-2-3 Médicaments qui modifient l'absorption digestive de la lévothyroxine
- 4-2-2-4 Inducteurs enzymatiques : symptômes d'hypothyroïdie
- 4-2-2-5 Estrogènes, raloxifène : augmentation des besoins en lévothyroxine
- 4-2-2-6 Addition de risques d'insuffisance cardiaque
- 4-2-2-7 Sympathomimétiques : addition d'effets indésirables cardiaques et sensibilité accrue aux catécholamines
- 4-2-2-8 Addition de risques de crise angineuse
- 4-2-2-9 Statines et fibrates : rhabdomyolyses
- 4-2-2-10 Antivitamine K : risques d'hémorragies
- 4-2-2-11 Médicaments du diabète : besoins d'hypoglycémifiants augmentés
- 4-2-2-12 Association de médicaments hyperglycémifiants
- 4-2-2-13 Addition de risques d'hyperthyroïdie
- 4-2-2-14 Et aussi

Les patients hypothyroïdiens ont des symptômes cliniques en rapport avec un déficit en hormones thyroïdiennes. Les symptômes sont liés à un ralentissement général du métabolisme ou à l'accumulation de mucopolysaccharides, notamment dans les tissus sous-cutanés et les cordes vocales.

Les symptômes cliniques sont peu spécifiques. Les plus fréquents sont une faiblesse, une fatigue, une léthargie, un ralentissement moteur et psychique, une prise de poids, une constipation, des troubles menstruels, une raucité de la voix, une diminution de la sudation, une hypoacousie, un syndrome du canal carpien parfois. Des œdèmes des tissus sous-cutanés se développent, particulièrement autour des yeux. Une hyperlipidémie est parfois présente.

L'hypothyroïdie est généralement une conséquence d'un dysfonctionnement de la glande thyroïde. Les causes les plus fréquentes sont auto-immunes et iatrogènes, y compris l'ablation de la thyroïde et le traitement d'une hyperthyroïdie. L'hypothyroïdie est parfois la conséquence d'un manque ou d'un excès d'iode. Rarement, l'hypothyroïdie est liée à un trouble hypophysaire ou hypothalamique.

Le diagnostic d'hypothyroïdie repose sur la clinique et sur des dosages biologiques. La mesure de la concentration sanguine de l'hormone hypophysaire TSH (de l'anglais thyroid-stimulating hormone) est l'examen biologique de référence.

Le principe du traitement de l'hypothyroïdie est de remplacer les hormones produites par la thyroïde, thyroxine (alias T4) et tri-iodothyronine (alias T3), par la **lévothyroxine**. Un traitement est justifié chez les adultes qui ont des signes cliniques et une concentration sanguine de TSH supérieure à 10 mUI/L. La découverte d'une TSH élevée, mais inférieure à 10 mUI/L chez un adulte sans signe clinique ou avec un ou deux signes non spécifiques ne justifie pas un traitement par **lévothyroxine**. L'apport est à ajuster selon les résultats cliniques et les données de la surveillance biologique.

2016

4-2-1

Des médicaments causent des hypothyroïdies

L'hypothyroïdie est parfois la conséquence d'un manque ou d'un excès d'iode. Un excès d'iode peut être lié à une prise d'iode sous la forme d'un sel iodé, ou d'un médicament contenant de l'iode, tel que l'**amiodarone**.

D'autres médicaments exposent à une hypothyroïdie :

- un "stabilisant" de l'humeur : le **lithium** ;
- l'**interleukine-2** ;
- des antiviraux : l'**interféron alfa** (pégylé ou non), le **bocéprévir**, le **télaprévir** ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire), notamment tels que le **sunitinib**, le **sorafénib** ;
- d'autres antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le **régorafénib**, l'**axitinib**, le **vandétanib**, l'**imatinib** ;
- une hormone de croissance recombinante : la **somatropine** ;
- des analogues de la somatostatine : l'**ocréotide**, le **lanréotide**, le **pasiréotide** ;
- un antidépresseur : la **duloxétine** ;

4-2 ■ Patients hypothyroïdiens

- un hypo-uricémiant : le *fébuxostat* ;
- les antithyroïdiens utilisés dans le traitement de l'hyperthyroïdie ;
- etc.

➔ Lire le chapitre 4-2 "Patients hypothyroïdiens"

4-2-2

Patients sous *lévothyroxine*

La *lévothyroxine* est la forme lévogyre de la thyroxine. C'est le médicament de référence pour l'hormonothérapie substitutive de l'hypothyroïdie.

La dose quotidienne est établie pour chaque patient sur la base des symptômes et des dosages de la TSH, et est à réviser régulièrement.

La marge thérapeutique de la *lévothyroxine* est étroite.

4-2-2-1



Éléments du métabolisme de la *lévothyroxine*

La *lévothyroxine* a une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 6 jours à 7 jours chez un sujet euthyroïdien. Cette demi-vie est plus longue en cas d'hypothyroïdie.

Le plein effet thérapeutique de la prise régulière de *lévothyroxine* par voie orale n'est atteint qu'après plusieurs semaines et la réponse à une modification de la posologie est lente. De même, les effets persistent plusieurs semaines après l'arrêt de la prise de *lévothyroxine*.

L'absorption digestive de la *lévothyroxine* est variable, ralentie par la prise de nourriture.

La *lévothyroxine* est métabolisée en triiodothyronine (alias T3) et en "reverse" T3 inactive, elles-mêmes métabolisées ensuite.

4-2-2-2



Profil d'effets indésirables de la *lévothyroxine*

Le profil d'effets indésirables de la *lévothyroxine* correspond à des symptômes d'hyperthyroïdie. Les symptômes apparaissent en cas de surdose. Il s'agit principalement de :

- tachycardies, palpitations, troubles du rythme cardiaque, douleurs angineuses ;
- céphalées, agitations, insomnies, tremblements, faiblesses musculaires et crampes ;
- intolérances à la chaleur, sudations, bouffées de chaleur ;
- hyperthermies et fièvres ;
- pertes de poids ;
- hyperglycémies ;
- irrégularités menstruelles ;
- diarrhées et vomissements ;
- etc.

Une surdose majeure expose à des convulsions, des troubles du rythme car-

diaque, une insuffisance cardiaque, un coma et la mort.

Une surdose mineure mais prolongée augmente le risque de fracture ostéoporotique chez les femmes ménopausées et de fibrillation auriculaire.

4-2-2-3

Médicaments qui modifient l'absorption digestive de la *lévothyroxine*

L'absorption digestive de la *lévothyroxine* est variable, ralentie par la prise de nourriture et de nombreux médicaments.

- **Sels de fer.** Les sels de *fer* par voie orale diminuent l'absorption digestive de la *lévothyroxine*.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et prendre la *lévothyroxine* à plus de 2 heures de distance des sels de *fer*, et adapter les doses de *lévothyroxine* selon les résultats du dosage de la TSH.

- **Colestyramine.** La *colestyramine* perturbe l'absorption digestive de très nombreux médicaments, dont la *lévothyroxine*.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et prendre la *lévothyroxine* plus de 1 heure avant la *colestyramine*, ou 4 à 5 heures après, et adapter les doses de *lévothyroxine* selon les résultats du dosage de la TSH.

- **Orlistat.** L'*orlistat* perturbe l'absorption digestive de la *lévothyroxine*.



Mesure à prendre. Mieux vaut de toute façon éviter l'*orlistat*.

- **Antiacides, topiques gastro-intestinaux, sucralfate.** Les antiacides, les topiques gastro-intestinaux, le *sucralfate* perturbent l'absorption digestive de très nombreux médicaments, dont les hormones thyroïdiennes.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et prendre la *lévothyroxine* à plus de 2 heures de distance des antiacides, des topiques gastro-intestinaux, du *sucralfate* et adapter les doses de *lévothyroxine* selon les résultats du dosage de la TSH.

- **Polystyrène sulfonate (de sodium, de calcium), sévéramer.** Le *polystyrène sulfonate de sodium* ou de *calcium* et le *sévéramer* perturbent l'absorption digestive de nombreux médicaments, dont la *lévothyroxine*.

- **Lanthane.** Le *lanthane* diminue l'absorption digestive de la *lévothyroxine*.

- **Calcium.** Le *calcium* diminue l'absorption digestive de la *lévothyroxine*.

- **Linacotide.** Le *linacotide* diminue l'absorption digestive de la *lévothyroxine*. En cas de diarrhée sévère et prolongée, il expose à une diminution des effets de la *lévothyroxine*.

4-2-2-4

Inducteurs enzymatiques : symptômes d'hypothyroïdie

Les médicaments inducteurs enzymatiques augmentent le métabolisme de la *lévothyroxine* et diminuent ses effets. L'arrêt de l'inducteur expose à une surdose de *lévothyroxine*.

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement :

- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne*, la *primidone*, le *rufinamide* ;
- des antibactériens : la *rifabutine*, la *rifampicine* ;
- des antirétroviraux, y compris quelques-uns qui ont aussi un effet inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450 : l'*éfavirenz*, l'*étravirine*, le *lopinavir*, le *nelfinavir*, la *névirapine*, le *ritonavir* ; l'*elvitégravir* est un inducteur faible de l'isoenzyme du CYP 2C9 ;
- un antidépresseur : le *millepertuis* ;
- un antiandrogène : l'*enzalutamide* ;
- un vasodilatateur : le *bosentan*.

Le tabac est un inducteur enzymatique. Il induit notamment l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. L'alcool en prise chronique est inducteur enzymatique.

➔ Lire la fiche P2 "Les inducteurs enzymatiques en bref"



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et adapter la dose de *lévothyroxine* selon les résultats du dosage de la TSH.

4-2-2-5

Estrogènes, raloxifène : augmentation des besoins en *lévothyroxine*

Les estrogènes provoquent une diminution de la fraction libre (qui est la fraction active) des hormones thyroïdiennes, du fait d'une augmentation de la quantité de protéine porteuse. En cas de fonction thyroïdienne intacte, une augmentation de la synthèse de thyroxine compense cette diminution de la fraction active. En cas d'hypothyroïdie, la compensation ne se fait pas.

Le *raloxifène* augmente les besoins en *lévothyroxine*.



Mesure à prendre. Sous estrogène ou sous *raloxifène*, une augmentation des doses de *lévothyroxine* est parfois justifiée, selon les résultats du dosage de la TSH.

4-2-2-6

Addition de risques d'insuffisance cardiaque

L'hyperthyroïdie et la surdose de *lévothyroxine* augmentent le travail cardiaque, ce qui expose à des insuffisances cardiaques. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de *digoxine* sont plus faibles chez les patients surdosés en *lévothyroxine* et plus élevées en cas d'hypothyroïdie.

+ Lire la fiche E2a "Insuffisances cardiaques médicamenteuses en bref"



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients hypothyroïdiens prenant des médicaments pour une insuffisance cardiaque, de l'interaction possible entre leurs médicaments, et surveiller étroitement le dosage de la TSH, la fonction cardiaque ainsi que, le cas échéant, la digoxinémie.

4-2-2-7

Sympathomimétiques : addition d'effets indésirables cardiaques et sensibilité accrue aux catécholamines

Les hormones thyroïdiennes augmentent le travail cardiaque et exposent à une addition d'effets indésirables cardiaques lors de l'association avec un sympathomimétique.

Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes augmentent la sensibilité des récepteurs aux catécholamines.

+ Lire la fiche M2 "Les sympathomimétiques en bref"

4-2-2-8

Addition de risques de crise angineuse

La *lévothyroxine* et les autres hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'oxygène du myocarde, ce qui expose à des crises angineuses. Ce risque existe notamment en début de traitement et lors d'une augmentation de la posologie ou d'une surdose. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

+ Lire le chapitre 2-3 "Patients ayant un angor"

4-2-2-9

Statines et fibrates : rhabdomyolyses

L'hypothyroïdie est facteur de rhabdomyolyses, et d'autre part c'est une cause d'hypercholestérolémie. Un patient hypothyroïdien prenant une dose quotidienne insuffisante de *lévothyroxine* est exposé à un risque plus élevé de rhabdomyolyse liée à la prise d'une statine ou d'un fibrate. Ce risque est d'autant plus élevé que la dose quotidienne de statine ou de fibrate est élevée.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients, ajuster très progressivement les posologies de statine et surveiller de plus près la TSH pour s'assurer que la dose de *lévothyroxine* est adaptée.

4-2-2-10

Antivitamine K : risques d'hémorragies

La fonction thyroïdienne influence la réponse aux antivitamine K. L'effet anticoagulant des antivitamine K est augmenté au début du traitement par la *lévothyroxine* ou lors de l'augmentation des doses.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et surveiller de près l'INR lors du début de la prise de *lévothyroxine*, ou d'un changement de la posologie ou d'un arrêt de la prise.

4-2-2-11

Médicaments du diabète : besoins d'hypoglycémifiants augmentés

La correction d'une hypothyroïdie chez un patient diabétique augmente parfois les besoins en *insuline* ou en hypoglycémifiant oral.



Mesure à prendre. Une adaptation du traitement hypoglycémiant, en fonction de la surveillance de la glycémie, est à envisager en cas d'introduction de la *lévothyroxine* ou d'augmentation de la dose quotidienne de *lévothyroxine*.

4-2-2-12

Association de médicaments hyperglycémifiants

La surdose de *lévothyroxine* et l'hyperthyroïdie augmentent la glycémie. L'association avec un autre médicament hyperglycémiant majore ce risque.

Les médicaments qui exposent aux hyperglycémies sont principalement :

- les corticoïdes et le *tétracosactide*, un analogue de la corticotropine hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénaliennes ;
- les neuroleptiques ;
- la *lévothyroxine* et autres hormones thyroïdiennes ;
- les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse du HIV, les inhibiteurs de la protéase du HIV ;
- les diurétiques thiazidiques et apparentés, les diurétiques de l'anse ;
- une statine : la *rosuvastatine* ;
- un hypernatrémiant : le *tolvaptan* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine* et le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- le *danazol* ;
- l'hormone de croissance : la *somatropine* ;
- les agonistes et les antagonistes de la gonadoréline ;

- un estrogène de synthèse : le *diéthylstilbestrol* ;
- un agoniste de la vasopressine hyperglycémiant : le *diazoxide* ;
- l'*interféron alfa* (pégylé ou non) ;
- des anticancéreux : le *trioxyde d'arsenic*, le *temsirolimus*, le *dabrafénib* ;
- les bêta-2 stimulants : de courte durée d'action, tels que le *salbutamol*, la *terbutaline* et le *fénotérol* ; et ceux d'action prolongée tels que le *salmétérol*, le *formotérol*, l'*indacatérol*, et aussi le *bambutérol* et la *ritodrine* ;
- l'*acide nicotinique* ;
- un antituberculeux : l'*isoniazide* ;
- un médicament du sevrage tabagique : la *varénicline*.

Certains médicaments exposent selon les circonstances aux hypoglycémies ou aux hyperglycémies :

- des antibiotiques : les fluoroquinolones ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine* ;
- des analogues de la somatostatine : le *lanréotide* et l'*octréotide* ;
- les antihypertenseurs d'action centrale : la *clonidine*, etc. ;
- un myorelaxant, utilisé aussi dans l'alcoolodépendance : le *baclofène* ;
- un cytotoxique : le *cyclophosphamide* ;
- etc.

+ Lire le chapitre 4-1 "Patients diabétiques"

4-2-2-13

Addition de risques d'hyperthyroïdie

La *lévothyroxine* expose à une hyperthyroïdie. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.

Les médicaments qui causent ou aggravent des hyperthyroïdies sont principalement :

- un antiarythmique : l'*amiodarone* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- la *lévothyroxine* et autres hormones thyroïdiennes ;
- un antiviral : l'*interféron alfa* (pégylé ou non) ;
- etc.

4-2-2-14

Et aussi

L'*imatinib* cause parfois une augmentation des besoins en *lévothyroxine* chez les patients hypothyroïdiens.

Une moindre efficacité des hormones thyroïdiennes a été rapportée chez un patient sous *chloroquine* + *proguanil*. Le mécanisme n'est pas connu, et les conséquences cliniques sont incertaines.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire



4-2 ■ Patients hypothyroïdiens

Sources documentaires

Les sources documentaires principales, relatives aux interactions des médicaments sont en général peu nombreuses. La méthode de travail que nous adoptons vise à recouper les informations apportées par les principales sources documentaires et la consultation de certaines bases de données.

Pour les interactions, nous effectuons en permanence une veille documentaire des publications signalant des effets indésirables par interactions médicamenteuses. Nous repérons ainsi les publications primaires rapportant des observations d'interactions médicamenteuses, et les publications secondaires, qui synthétisent des publications primaires. Un groupe de travail analyse ces publications pour retenir les plus pertinentes et déterminer si les informations rapportées apportent des éléments nouveaux.

Les dossiers d'évaluation des nouveaux médicaments mis sur le marché sont analysés systématiquement, avec les rapports d'agences du médicament comme source d'information importante de par leur accès aux données brutes d'essais cliniques, ainsi que des résumés des caractéristiques des produits (RCP) des agences du médicament française ou européenne.

Revue Prescrire. Nous disposons aussi du socle construit au fil des années dans *Prescrire* (a). Il contient un ensemble de synthèses et informations de mise à jour, élaboré à partir de recherches documentaires spécifiques, de différents systèmes

de veille des publications sur les médicaments, de la consultation de bases de pharmacovigilance, etc.

Martindale. Le "Martindale - The complete drug reference", ouvrage britannique en anglais, est une autre source documentaire remarquable dans le domaine de la pharmacologie clinique (b). Parmi les multiples informations réunies dans cet ouvrage, on trouve l'essentiel des effets indésirables des médicaments, y compris par interactions médicamenteuses. Une version mise à jour plusieurs fois par an est disponible sur le site www.medicinescomplete.com (accès payant).

Stockley. Le "Stockley", ouvrage britannique en anglais, est aussi une source de référence dans le domaine des interactions médicamenteuses. L'information que délivre cet ouvrage est pondérée, étayée par des références précises. Une version électronique mise à jour plusieurs fois par an est disponible sur le site www.medicinescomplete.com (accès payant).

Sources complémentaires. "UpToDate", traité de médecine en anglais, est une source documentaire dans les domaines de la clinique, de l'évolution naturelle des maladies, de l'épidémiologie (c). Une version électronique mise à jour en continu est disponible sur le site www.uptodate.com (accès payant).

Pour réaliser "Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider", la Rédaction de *Prescrire* s'appuie principalement sur ces 4 sources documentaires majeures (d). Cette méthode permet d'effectuer de nombreux recoupements entre ces sources, et d'autres bases de données ne citant pas les références les étayant : le "Thésaurus des interactions médicamenteuses" mis en ligne par l'Agence française du médicament (ansm.sante.fr), et le British National Formulary, disponible sur le site www.medicinescomplete.com (accès payant).

©Prescrire

a- Les archives de *Prescrire* sont accessibles aux abonnés sur le site www.prescrire.org (et dans la Bibliothèque électronique Prescrire).

b- La 34^e édition a été présentée en détail dans le n° 259 de *Prescrire*, pages 229-230.

c- Une analyse d'"UpToDate" a été présentée dans le n° 349 de *Prescrire*, pages 864-866.

d- Dans quelques rares cas, nous avons précisé certains points à partir des résumés des caractéristiques des médicaments.

